

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
14. März 2002 (14.03.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/20472 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07C 275/42,  
275/26, 271/24, 233/63, 235/12, C07D 295/205, 295/215,  
213/75, 211/48, A61K 31/17, 31/44, 31/495, 31/5375,  
A61P 9/10

Wuppertal (DE). THIELEMANN, Wolfgang [DE/DE];  
Gartenstr. 12, 42107 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-  
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/09938

(22) Internationales Anmeldedatum:  
29. August 2001 (29.08.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 44 792.9 11. September 2000 (11.09.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];  
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BISCHOFF, Erwin  
[DE/DE]; Pahlkestr. 73, 42115 Wuppertal (DE). KRAHN,  
Thomas [DE/DE]; Wiener Str. 29, 58135 Hagen (DE).  
MÜLLER, Stephan-Nicholas [DE/DE]; Brillerstr. 40,  
42105 Wuppertal (DE). PAULSEN, Holger [DE/DE];  
Pahlkestr. 5, 42115 Wuppertal (DE). SCHUHMACHER,  
Joachim [DE/DE]; Fliederstr. 5, 42109 Wuppertal (DE).  
STEINHAGEN, Henning [DE/DE]; Egenstr. 64, 42113

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 02/20472 A1

(54) Title: SUBSTITUTED PHENYLCYCLOHEXANE CARBOXYLIC ACID AMIDES AND THE USE THEREOF

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE PHENYLCYCLOHEXANCARBONSÄUREAMIDE UND IHRE VERWENDUNG

(57) Abstract: The invention relates to substituted phenylcyclohexane carboxylic acid amides of formula (I), a method for the pro-  
duction thereof and the use thereof in medicaments, especially in the prevention and/or treatment of cardiovascular diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Phenylcyclohexancarbonsäureamide der Formel (I), Ver-  
fahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere zur Prävention und/oder Behandlung von kardio-  
vaskulären Erkrankungen.

### Substituierte Phenylcyclohexancarbonsäureamide und ihre Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Phenylcyclohexancarbonsäureamide, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere zur Prävention und/oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, z.B. zur akuten und chronischen Behandlung von ischämischen Erkrankungen.

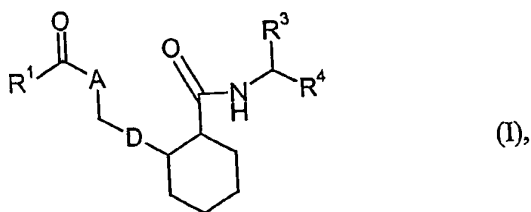
Adenosin ist ein endogener Effektor mit zellprotektiver Wirksamkeit, insbesondere unter zellschädigenden Bedingungen mit begrenzter Sauerstoffversorgung wie z.B. bei Ischämie. Adenosin ist ein stark wirksamer Vasodilatator. Es verstärkt das ischämische „preconditioning“ (R. Strasser, A. Vogt, W. Scharper, Z. Kardiologie 85, 1996, 79-89) und es kann das Wachstum von Kollateralgefäßen fördern. Es wird unter hypoxischen Bedingungen z.B. bei kardialen oder peripheren Verschlusskrankheiten freigesetzt (W. Makarewicz „Purine and Pyrimidine Metabolism in Man“, Plenum Press New York, 11, 1998, 351-357). Daher schützt Adenosin vor den Folgen Ischaemie-bedingter Erkrankungen, z.B. indem es die koronare oder periphere Durchblutung durch Vasodilatation steigert, die Thrombozytenaggregation inhibiert und die Angiogenese stimuliert. Der Vorteil der Adenosinaufnahme-Hemmer gegenüber systemisch verabreichtem Adenosin liegt in der Ischämieselektivität. Außerdem hat systemisch verabreichtes Adenosin eine sehr kurze Halbwertszeit. Systemisch verabreichtes Adenosin führt zu einer starken systemischen Blutdrucksenkung, welche unerwünscht ist, da der Blutfluß in die ischämischen Gebiete noch weiter reduziert werden kann („steal phenomenon“, L.C. Becker, Circulation 57, 1978, 1103-1110). Der Adenosinaufnahme-Hemmer verstärkt die Wirkung des lokal durch die Ischämie entstandenen Adenosins und dilatiert daher nur die Gefäße in den ischämischen Bereichen. Somit können Adenosinaufnahme-Hemmer durch orale oder intravenöse Applikation zur Prävention und/oder Behandlung von ischämischen Erkrankungen eingesetzt werden.

Verschiedene Hinweise deuten darüber hinaus auf ein neuroprotektives, antikonvulsives, analgetisches und Schlaf-induzierendes Potential von Adenosinaufnahme-

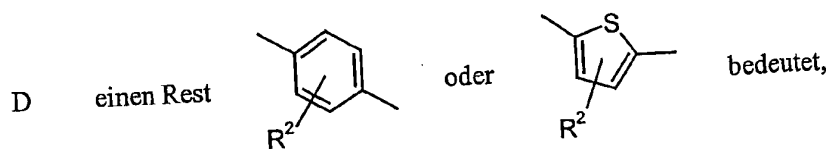
Hemmern, da sie die Eigeneffekte von Adenosin durch eine Hemmung seiner zellulären Rückaufnahme verstärken (K.A. Rudolphi et al., Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews 4, 1992, 364-369; T.F. Murray et al., Drug Dev. Res. 28, 1993, 410-415; T. Porkka-Heiskanen et al., Science 276, 1997, 1265-1268; 'Adenosine in the Nervous System', Ed.: Trevor Stone, Academic Press Ltd. 1991, 217-227; M.P. DeNinno, Annual Reports in Medicinal Chemistry 33, 1998, 111-120).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist nunmehr die Bereitstellung neuer Substanzen zur Prävention und/oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, wobei die Substanzen über verbesserte Applikationseigenschaften verfügen.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel



15 worin



worin

20

$R^2$  Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Carboxyl, Cyano, Nitro, Trifluor-methyl, Trifluormethoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonyl bedeutet,

A ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $N-R^5$  oder  $CH-R^6$  bedeutet,  
worin

5  $R^5$  Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl, wobei Alkyl und  
Cycloalkyl ihrerseits bis zu dreifach unabhängig voneinander durch  
Hydroxy oder Mono- oder Di- $(C_1-C_6)$ -alkylamino substituiert sein  
10 können,  $(C_6-C_{10})$ -Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei  
Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder 5- bis 6-gliedriges  
Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O  
und/oder S bedeutet, wobei Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl  
ihrerseits bis zu dreifach unabhängig voneinander durch Halogen,  
Hydroxy, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,  $(C_1-C_6)$ -  
15 Alkyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di-  
 $(C_1-C_6)$ -alkylamino substituiert sein können,

$R^6$  Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxycarbonyl oder Carboxyl bedeutet,

20  $R^1$  Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, das seinerseits durch Hydroxy oder  $(C_1-C_4)$ -  
Alkoxy substituiert sein kann,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl,  $(C_6-C_{10})$ -Aryl, 5- bis 10-  
gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O  
und/oder S, worin Aryl und Heteroaryl ihrerseits unabhängig voneinander  
durch Halogen substituiert sein können, oder einen Rest der Formel  $-NR^7R^8$   
oder  $-OR^9$  bedeutet,

25

worin

30  $R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_6-C_{10})$ -Aryl, Adamantyl,  
 $(C_1-C_8)$ -Alkyl, dessen Kette durch ein oder zwei Sauerstoffatome  
unterbrochen sein kann und das bis zu dreifach unabhängig von-  
einander durch Hydroxy, Phenyl, Trifluormethyl,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl,

5 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder durch 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, das bis zu dreifach unabhängig voneinander durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy oder Oxo substituiert sein kann, oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, wobei N durch Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert ist, bedeuten,

10 oder

15 R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und gegebenenfalls substituiert ist durch Hydroxy, Oxo oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, welches seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann,

20 und

25 R<sup>9</sup> (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, Adamantyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, dessen Kette durch ein oder zwei Sauerstoffatome unterbrochen sein kann und das bis zu dreifach unabhängig voneinander durch Hydroxy, Phenyl, Trifluormethyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder durch 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, das bis zu dreifach unabhängig voneinander durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy oder Oxo substituiert sein kann, oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis

30

zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, wobei N durch Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert ist, bedeuten,

5        R<sup>3</sup>    (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, dessen Kette durch ein Schwefel- oder Sauerstoffatom oder eine S(O)- oder SO<sub>2</sub>-Gruppe unterbrochen sein kann, Phenyl, Benzyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, worin Phenyl, Benzyl und Heteroaryl bis zu dreifach unabhängig voneinander durch Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy substituiert sein können,

10

und

      R<sup>4</sup>    einen Rest der Formel -C(O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> bedeutet,

15

worin

      R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten,

20

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze von Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

25

Salze können ebenso physiologisch unbedenkliche Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein. Besonders bevorzugt sind Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Magnesium- oder Calcium-

30

salze), sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

10

Ausserdem umfasst die Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Als Prodrugs werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der obigen Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch unter physiologischen Bedingungen in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch oder solvolytisch).

15

Als "Hydrate" bzw. "Solvate" werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der obigen Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser oder Koordination mit Lösungsmittelmolekülen eine Molekül-Verbindung bzw. einen Komplex bilden. Beispiele für Hydrate sind Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrate. Gleichermäßen kommen auch die Hydrate bzw. Solvate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

20

25

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

30

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopro-

pyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl und n-Octyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl ab. Im Allgemeinen gilt, dass (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl bevorzugt ist.

5

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. bei Di-Alkylamino, Mono- oder Di-Alkylamino.

10 Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino steht für eine Amino-Gruppe mit einem oder mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen. Beispielsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino und *N*-t-Butyl-*N*-methylamino.

15

(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl steht für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cycloalkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl ab. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

20

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkoxygruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy ab. Im Allgemeinen gilt, dass (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy bevorzugt ist.

25

30



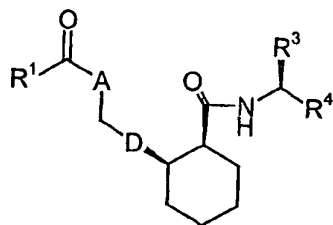
Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Alkoxycarbonyl, das für einen Alkoxyrest steht, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist.

- 5     (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Phenyl und Naphthyl.

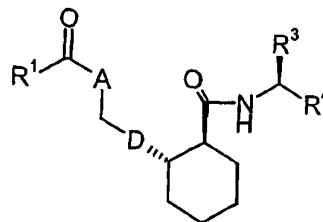
- 10     5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht für einen mono- oder bicyclischen Heteroaromaten, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten, verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Oxdiazolyl, Isoxazolyl, Benzofuranyl, Benzothienyl oder Benzimidazolyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden
- 15     Heterocyclen mit weniger Heteroatomen wie z.B. mit bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S ab. Im Allgemeinen gilt, dass 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen mit bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S wie z. B. Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl, Imidazolyl und Thienyl bevorzugt sind.

- 20     5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus, der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Dihydropyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl. Bevorzugt sind gesättigte
- 25     Heterocyclen, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

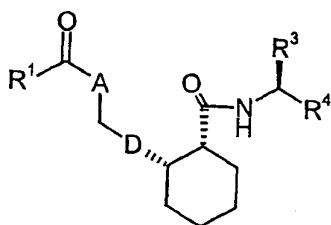
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) können in mindestens acht verschiedenen Konfigurationen vorliegen, wobei die folgenden vier unterschiedlichen Konfigurationen (Ia) bis (Id) bevorzugt sind:



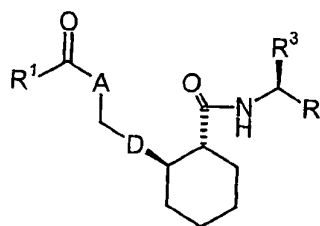
(Ia)



(Ib)



(Ic)

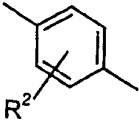


(Id)

Besonders bevorzugt ist die Konfiguration (Id).

5 Bevorzugt sind ferner erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I),

worin

D einen Rest  bedeutet,

10

worin

15  $R^2$  Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Carboxyl, Cyano, Nitro, Trifluor-  
methyl, Trifluormethoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl bedeutet,

A ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $N-R^5$  oder  $CH-R^6$  bedeutet,

worin

5  $R^5$  Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl, wobei Alkyl und Cycloalkyl ihrerseits bis zu dreifach unabhängig voneinander durch Hydroxy oder Mono- oder Di- $(C_1-C_6)$ -alkylamino substituiert sein können,  $(C_6-C_{10})$ -Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, wobei Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl ihrerseits bis zu dreifach unabhängig voneinander durch Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di-  
10  $(C_1-C_6)$ -alkylamino substituiert sein können,

15  $R^6$  Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxycarbonyl oder Carboxyl bedeutet,

20  $R^1$  Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, das seinerseits durch Hydroxy oder  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy substituiert sein kann,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl,  $(C_6-C_{10})$ -Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, worin Aryl und Heteroaryl ihrerseits unabhängig voneinander durch Halogen substituiert sein können, oder einen Rest der Formel  $-NR^7R^8$  oder  $-OR^9$  bedeutet,

25

worin

30  $R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_6-C_{10})$ -Aryl, Adamantyl,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, dessen Kette durch ein oder zwei Sauerstoffatome unterbrochen sein kann und das bis zu dreifach unabhängig voneinander durch Hydroxy, Phenyl, Trifluormethyl,  $(C_3-C_8)$ -

Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder durch 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, das bis zu dreifach unabhängig voneinander durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy oder Oxo substituiert sein kann, oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, wobei N durch Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert ist, bedeuten,

oder

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und gegebenenfalls substituiert ist durch Hydroxy, Oxo oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, welches seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann,

und

R<sup>9</sup> (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, Adamantyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, dessen Kette durch ein oder zwei Sauerstoffatome unterbrochen sein kann und das bis zu dreifach unabhängig voneinander durch Hydroxy, Phenyl, Trifluormethyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder durch 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, das bis zu dreifach unabhängig voneinander durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy oder Oxo substituiert sein kann, oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis

zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, wobei N durch Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert ist, bedeuten,

5  $R^3$  (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, dessen Kette durch ein Schwefelatom oder eine S(O)- oder SO<sub>2</sub>-Gruppe unterbrochen sein kann, Phenyl, Benzyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, worin Phenyl, Benzyl und Heteroaryl bis zu dreifach unabhängig voneinander durch Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy substituiert sein können,

10

und

$R^4$  einen Rest der Formel -C(O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> bedeutet,

15

worin

$R^{10}$  und  $R^{11}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten,

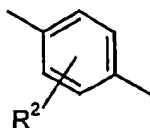
20

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I),

worin

D einen Rest



bedeutet,

25

worin

$R^2$  Wasserstoff, Chlor oder Fluor bedeutet,

A ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $N-R^5$  bedeutet,

worin

5

$R^5$  Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, das seinerseits bis zu zweifach durch Hydroxy substituiert sein kann,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, wobei Phenyl und Heteroaryl ihrerseits bis zu zweifach unabhängig voneinander durch Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy oder Di- $(C_1-C_4)$ -alkylamino substituiert sein können,

10

$R^1$  Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, das seinerseits durch Hydroxy oder  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy substituiert sein kann,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, worin Phenyl und Heteroaryl ihrerseits unabhängig voneinander durch Halogen substituiert sein können, oder einen Rest der Formel  $-NR^7R^8$  oder  $-OR^9$  bedeutet,

15

20

worin

25

30

$R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Phenyl, Adamantyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, dessen Kette durch ein oder zwei Sauerstoffatome unterbrochen sein kann und das bis zu zweifach unabhängig voneinander durch Hydroxy, Phenyl, Trifluormethyl,  $(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy, Mono- oder Di- $(C_1-C_4)$ -alkylamino, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N und/oder O oder durch 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, das bis zu zweifach durch Hydroxy substituiert sein kann, oder 5- bis

6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, wobei N durch Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert ist, bedeuten,

5           oder

10           R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und gegebenenfalls substituiert ist durch Hydroxy, Oxo oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, welches seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann,

15           und

20           R<sup>9</sup>    Phenyl, Adamantyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, dessen Kette durch ein oder zwei Sauerstoffatome unterbrochen sein kann und das bis zu zweifach unabhängig voneinander durch Hydroxy, Phenyl, Trifluormethyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-amino, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N und/oder O oder durch 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, das bis zu zweifach durch Hydroxy substituiert sein kann, oder 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, wobei N durch Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert ist, bedeuten,

30           R<sup>3</sup>    (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, dessen Kette durch ein Schwefelatom oder eine S(O)- oder SO<sub>2</sub>-Gruppe unterbrochen sein kann, Phenyl, Benzyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, worin Phenyl, Benzyl und Heteroaryl bis zu zweifach unabhängig

voneinander durch Halogen, Trifluormethyl, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy oder Hydroxy substituiert sein können,

und

5

R<sup>4</sup> einen Rest der Formel -C(O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> bedeutet,

worin

10

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

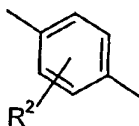
15

Ganz besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I),

worin

D

einen Rest



bedeutet,

20

worin

R<sup>2</sup>

Wasserstoff bedeutet,

A

ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel N-R<sup>5</sup> bedeutet,

25

worin

R<sup>5</sup>

Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das seinerseits bis zu zweifach durch Hydroxy substituiert sein kann, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl oder 5- bis



6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, wobei Phenyl und Heteroaryl ihrerseits bis zu zweifach unabhängig voneinander durch Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylamino substituiert sein können,

R<sup>1</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder einen Rest der Formel -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> bedeutet,

worin

10

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, Phenyl, Adamantyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, dessen Kette durch ein oder zwei Sauerstoffatome unterbrochen sein kann und das bis zu zweifach unabhängig voneinander durch Hydroxy, Phenyl, Trifluormethyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylamino, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N und/oder O oder durch 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, das bis zu zweifach durch Hydroxy substituiert sein kann, oder 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, wobei N durch Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert ist, bedeuten,

20

oder

25

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und gegebenenfalls substituiert ist durch Hydroxy, Oxo oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, welches seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann,

30

5  $R^3$  (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, dessen Kette durch ein Schwefelatom oder eine S(O)- oder SO<sub>2</sub>-Gruppe unterbrochen sein kann, Phenyl, Benzyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, worin Phenyl, Benzyl und Heteroaryl bis zu zweifach unabhängig voneinander durch Halogen, Trifluormethyl, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy oder Hydroxy substituiert sein können,

und

10

$R^4$  einen Rest der Formel  $-C(O)-NR^{10}R^{11}$  bedeutet,

worin

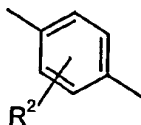
15  $R^{10}$  und  $R^{11}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

20 Insbesondere ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

D einen Rest



bedeutet,

worin

25

$R^2$  Wasserstoff bedeutet,

A ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $N-R^5$  bedeutet,

worin

$R^5$  (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl, das seinerseits durch Fluor substituiert sein kann, oder Pyridyl bedeutet,

5

$R^1$  Methyl oder einen Rest der Formel  $-NR^7R^8$  bedeutet,

worin

10  $R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das ein- oder zweifach durch Hydroxy substituiert sein kann, bedeuten,

oder

15  $R^7$  und  $R^8$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom O oder N enthalten kann, wobei N durch Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann, substituiert ist,

20

$R^3$  Phenyl, das gegebenenfalls in para-Position durch Fluor substituiert sein kann, oder Pyridyl bedeutet,

und

25  $R^4$  einen Rest der Formel  $-C(O)-NR^{10}R^{11}$  bedeutet,

worin

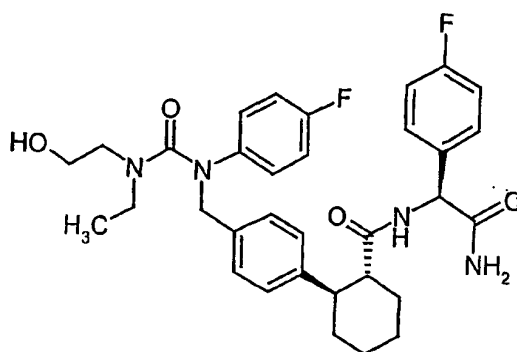
$R^{10}$  und  $R^{11}$  Wasserstoff bedeuten,

30

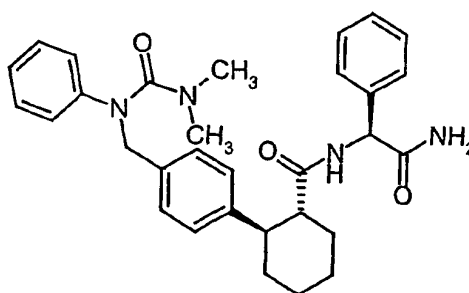
und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Ebenfalls insbesondere ganz besonders bevorzugt sind:

5 (1*R*,2*R*)-*N*-[(1*S*)-2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-oxoethyl]-2-(4-[[[ethyl(2-hydroxyethyl)amino]carbonyl](4-fluorphenyl)amino]methyl]phenyl)cyclohexancarbonsäureamid

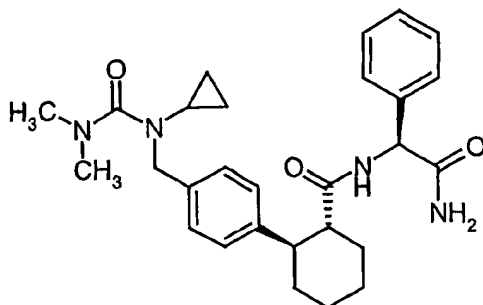


10 (1*R*,2*R*)-*N*-[(1*S*)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]-2-(4-[[[(dimethylamino)carbonyl](phenyl)amino]methyl]phenyl)cyclohexancarbonsäureamid

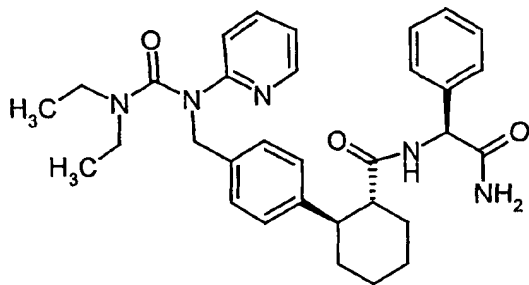


(1*R*,2*R*)-*N*-[(1*S*)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]-2-[4-(cyclopropyl[(dimethylamino)carbonyl]amino)methyl]phenyl)cyclohexancarbonsäureamid

- 20 -

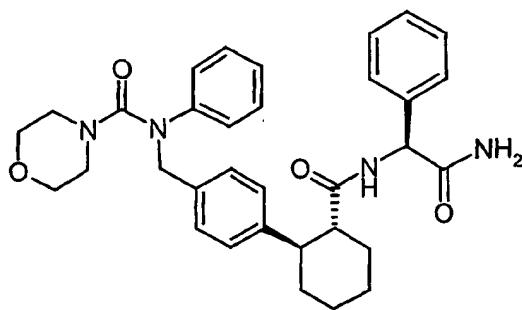


(1*R*,2*R*)-*N*-[(1*S*)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]-2-(4-[[[(diethylamino)carbonyl](2-pyridinyl)amino]methyl]phenyl)cyclohexancarbonsäureamid



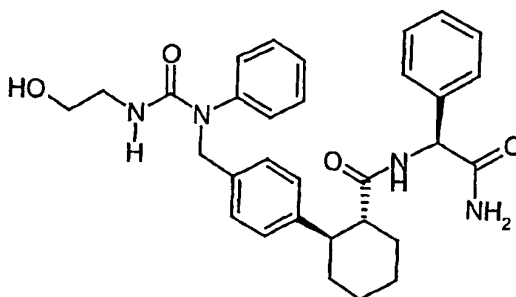
5

*N*-{4-[(1*R*,2*R*)-2-([[(1*S*)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]amino]carbonyl)cyclohexyl]benzyl}-*N*-phenyl-4-morpholincarbonsäureamid

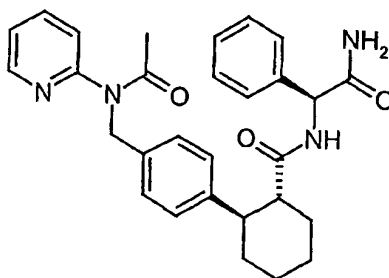


10

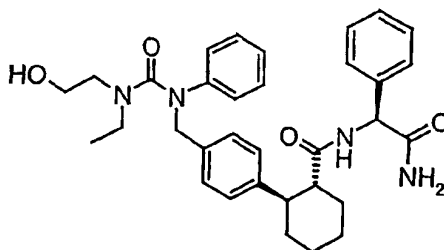
(*S*)-*N*-{[(1*R*,2*R*)-2-(4-{[[2-Hydroxyethylamino]carbonyl}(phenyl)amino]methyl}-phenyl)cyclohex-1-yl]carbonyl}-phenylglycinamid



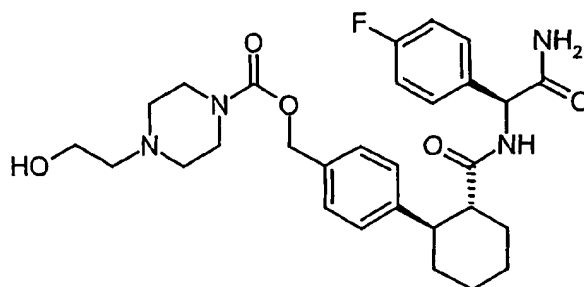
5 (*1R*,2*R*)-2-(4-{[Acetyl(2-pyridinyl)amino]methyl}phenyl)-*N*-[(1*S*)-2-amino-2-oxo-1-phenylethyl]cyclohexancarboxamid



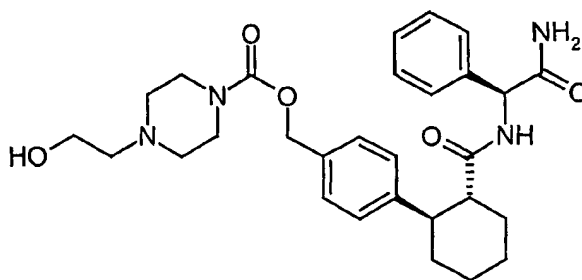
(1*R*,2*R*)-*N*-[(1*S*)-2-Amino-1-phenyl-2-oxoethyl]-2-(4-{[[ethyl(2-hydroxyethyl)-amino]carbonyl}(phenyl)amino]methyl}phenyl)cyclohexancarbonsäureamid



10 4-[(1*R*,2*R*)-2-([(1*S*)-2-Amino-1-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl]amino)carbonyl]cyclohexyl]benzyl 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazincarboxamat



4-[(1*R*,2*R*)-2-({[(1*S*)-2-Amino-1-phenyl-2-oxoethyl]amino} carbonyl)cyclohexyl]-benzyl-4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazincarboxylat



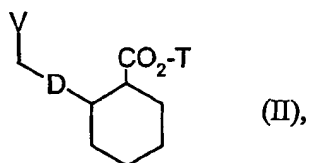
5

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) gefunden, bei dem man

10

[A] Verbindungen der Formel (II)



in welcher

15

D die oben angegebene Bedeutung hat,

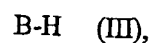
T für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, vorzugsweise für Methyl oder tert.-Butyl steht,

und

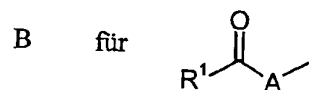
V für eine geeignete Abgangsgruppe, wie beispielsweise Halogen, Mesylat oder Tosylat, vorzugsweise für Brom steht,

5

zunächst durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel (III)



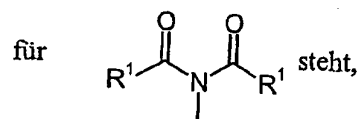
10 in welcher



oder

15

gegebenenfalls für den Fall, dass  $R^1$  für  $OR^9$  steht,



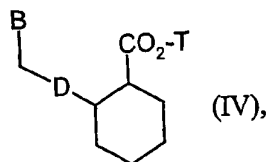
20 und

$R^1$  und A die oben angegebenen Bedeutungen haben, wobei gegebenenfalls vorhandene Amino- und Hydroxyfunktionen gegebenenfalls durch übliche Amino- bzw. Hydroxyschutzgruppen blockiert sind,

25



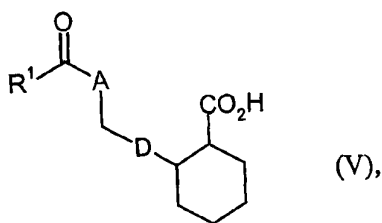
in die Verbindungen der Formel (IV)



5 in welcher B, D und T die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

10 das erhaltene Reaktionsprodukt in einem nächsten Schritt mit Säuren oder Basen in die entsprechenden Carbonsäuren der Formel (V)



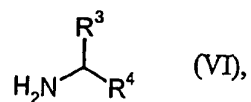
in welcher

15 R<sup>1</sup>, A und D die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

20 diese gegebenenfalls aktiviert, insbesondere durch Überführung in ein entsprechendes Carbonsäurederivat wie Carbonsäurehalogenid, Carbonsäureanhydrid oder Carbonsäureester,

und abschließend nach bekannten Methoden mit Verbindungen der Formel (VI) oder deren Salzen



in welcher

$\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  die oben angegebene Bedeutung haben,

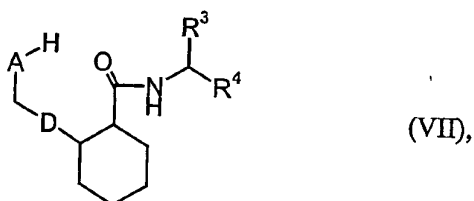
5

in inerten Lösemitteln umgesetzt

oder

10 [B] für den Fall, dass A ein Sauerstoffatom oder  $\text{NR}^5$  bedeutet,

Verbindungen der Formel (VII)



15 in welcher

$\text{D}$ ,  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

und

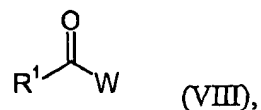
20

A ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $\text{N-R}^5$  bedeutet,

wobei  $\text{R}^5$  die oben angegebene Bedeutung hat,

25 gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base

entweder mit Verbindungen der Formel (VIII)



in welcher

5

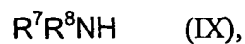
$\text{R}^1$  die oben angegebene Bedeutung hat und W für eine geeignete Abgangsgruppe, wie beispielsweise das entsprechende symmetrische Anhydrid oder ein Halogen, vorzugsweise Chlor, steht

10

oder

mit einem Phosgenäquivalent wie beispielsweise Disuccinimidylcarbonat und anschließend mit Verbindungen der Formel (IX)

15



in welcher

$\text{R}^7$  und  $\text{R}^8$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

20

oder

mit einem Isocyanat der Formel (X)



25

in welcher

$\text{R}^7$  die oben angegebenen Bedeutungen hat,

umsetzt.

30

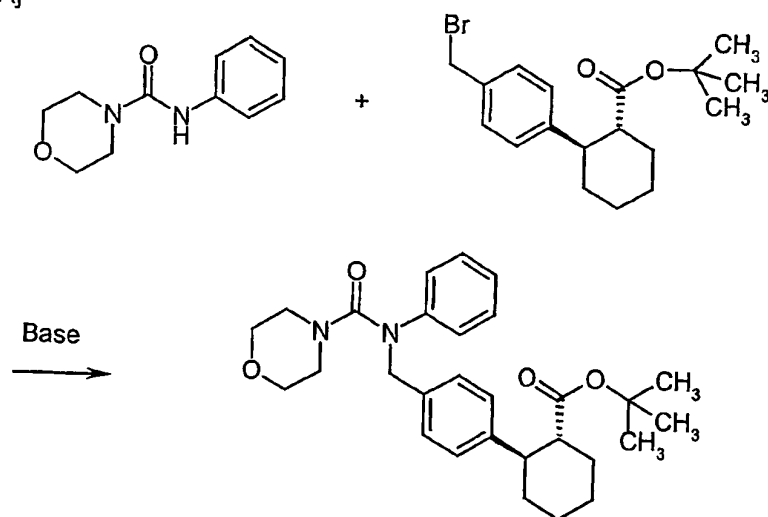
Die gemäß der Verfahrensvariante [A] oder [B] erhaltenen Verbindungen der Formel (I) können gegebenenfalls anschließend durch Umsetzung z.B. mit einer Säure in die entsprechenden Salze überführt werden.

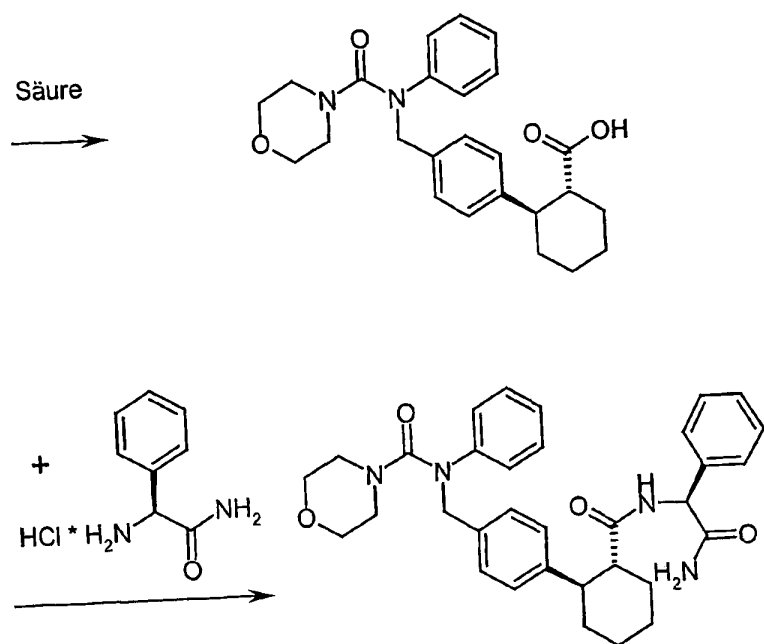
- 5 Die Herstellung der Verbindungen der entsprechenden diastereomeren und enantiomeren Formen erfolgt entsprechend, und zwar entweder unter Verwendung enantiomeren- oder diastereomerenreiner Ausgangsstoffe oder aber durch nachträgliche Trennung der gebildeten Racemate mit üblichen Methoden (z.B. Racematspaltung, Chromatographie an chiralen Säulen etc.).

10

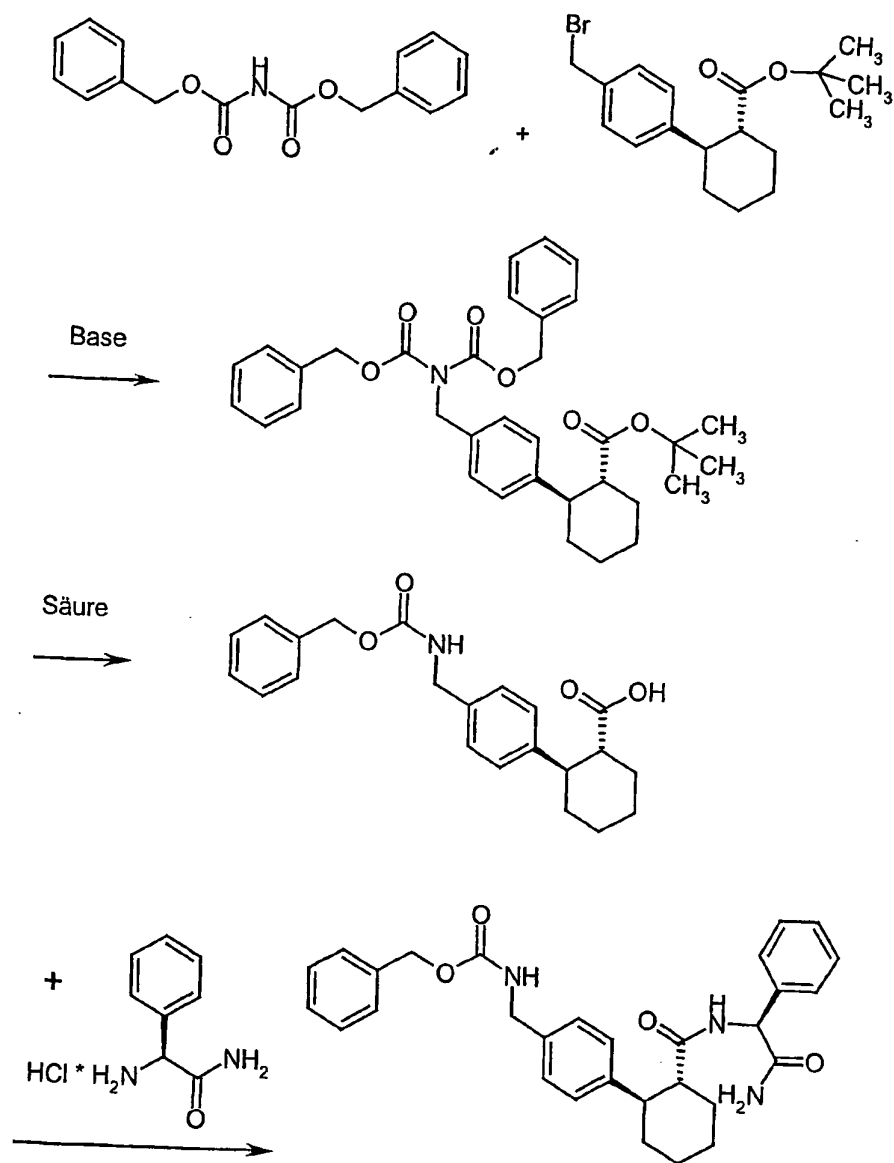
Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

[A]

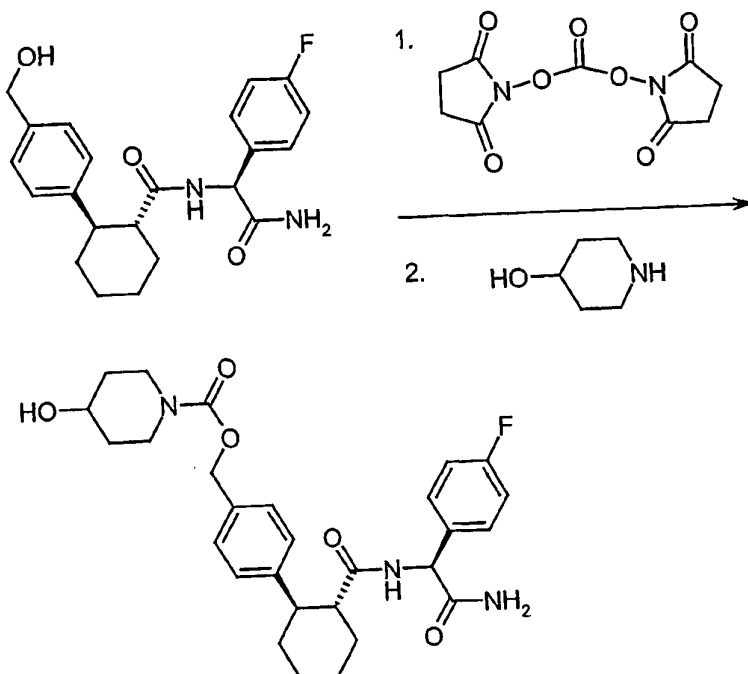




Für den Fall, dass  $R^1$  für  $OR^9$  steht, ist die folgende Synthesesequenz ebenfalls möglich:



[B]



Das erfindungsgemäße Verfahren wird im Allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

- 5 Übliche Aminoschutzgruppen im Rahmen der Erfindung sind die in der Peptid-Chemie verwendeten Aminoschutzgruppen.

Hierzu gehören bevorzugt: Benzyloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 3,5-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitro-4,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Vinylloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 3,4,5-Trimethoxybenzyloxycarbonyl, Cyclohexoxycarbonyl, 1,1-Dimethylethoxycarbonyl, Adamantylcarbonyl, Phthaloyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlor-tert.-butoxycarbonyl, Menthyl-oxycarbonyl.

10

15

carbonyl, Phenoxy-carbonyl, 4-Nitrophenoxy-carbonyl, Fluorenyl-9-methoxy-carbonyl, Formyl, Acetyl, Propionyl, Pivaloyl, 2-Chloracetyl, 2-Bromacetyl, 2,2,2-Trifluoracetyl, 2,2,2-Trichloracetyl, Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Brombenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, Phthalimido, Isovaleroyl oder Benzyloxymethylen, 4-Nitrobenzyl, 2,4-Dinitrobenzyl oder 4-Nitrophenyl. Eine bevorzugte Schutzgruppe für primäre Amine ist Phthalimid. Bevorzugte Schutzgruppen für sekundäre Amine sind Benzyloxycarbonyl und tert.-Butoxycarbonyl.

Die Abspaltung der Aminoschutzgruppen erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man beispielsweise unter hydrogenolytischen, sauren oder basischen Bedingungen, bevorzugt mit Säuren, wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure oder Trifluoressigsäure in inerten Lösemitteln wie Ether, Dioxan und Methylenchlorid arbeitet.

Eine übliche Hydroxyschutzgruppe im Rahmen der oben angegebenen Definition steht im Allgemeinen für eine Schutzgruppe aus der Reihe: Trimethylsilyl, Triethylsilyl, Triisopropylsilyl, tert.-Butyl-dimethylsilyl, tert.-Butyldiphenylsilyl, Dimethylhexylsilyl, Dimethylthexylsilyl, Trimethylsilylethoxycarbonyl, Benzyl, Triphenylmethyl(Trityl), Monomethoxytrityl (MMTr), Dimethoxytrityl (DMTr), Benzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyl, 4-Nitrobenzyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, tert.-Butyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, Formyl, Acetyl, Trichloracetyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, Methoxymethyl, Methylthiomethyl, Methoxyethoxymethyl, [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]-methyl, 2-(Methylthiomethoxy)ethoxycarbonyl, Tetrahydropyranyl, Benzoyl, N-Succinimid, 4-Methylbenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, 4-Fluorbenzoyl, 4-Chlorbenzoyl oder 4-Methoxybenzoyl. Bevorzugt ist tert.-Butyl-dimethylsilyl.

Die Abspaltung der Hydroxyschutzgruppe erfolgt in an sich bekannter Weise z.B. durch Säure, Base oder durch Zugabe von Tetrabutylammoniumfluorid.



Als Lösemittel für das Verfahren eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 5 Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, N,N'-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), N-Methylpyrrolidon (NMP), Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden.

10 Als Basen für das erfindungsgemäße Verfahren können im Allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie zum Beispiel Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie zum Beispiel Bariumhydroxid, Alkalicarbonat wie Natriumcarbonat, 15 Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Erdalkalicarbonat wie Calciumcarbonat, oder Alkali- oder Erdalkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat, oder organische Amine wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), 1,5-Diazabicyclo [4.3.0]non-5-en 20 (DBN), Pyridin, Diaminopyridin, N-Methylpiperidin oder N-Methyl-morpholin. Es ist auch möglich, als Basen Alkalimetalle wie Natrium oder deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen.

Bevorzugte Lösemittel für den Verfahrensschritt [A] (II) + (III) → (IV) sind 25 Diethylether, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid. Besonders bevorzugt ist Dimethylformamid.

Bevorzugte Basen für den Verfahrensschritt [A] (II) + (III) → (IV) sind Natriumhydrid und Natriumhydroxid.

Im Allgemeinen setzt man die Base in einer Menge von 0,05 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 Mol bis 2 Mol bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (II) ein.

- 5 Der erfindungsgemäße Verfahrensschritt [A] (II) + (III)  $\rightarrow$  (IV) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +100°C, insbesondere von -20°C bis +80°C, bevorzugt von 0°C bis +80°C, durchgeführt.

- 10 Die Hydrolyse der Carbonsäureester im Verfahrensschritt [A] (IV)  $\rightarrow$  (V) erfolgt nach üblichen Methoden, indem man die Ester in inerten Lösemitteln mit Basen behandelt, wobei die zunächst entstehenden Salze durch Behandeln mit Säure in die freien Carbonsäuren überführt werden. Im Falle der t-Butylester erfolgt die Hydrolyse bevorzugt mit Säuren.

- 15 Als Lösemittel eignen sich für die Hydrolyse der Carbonsäureester Wasser oder die für eine Esterspaltung üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder Butanol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Dimethylformamid, Dichlormethan oder Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.  
20 Bevorzugt sind Wasser/Tetrahydrofuran und im Falle der Umsetzung mit Trifluoressigsäure Dichlormethan sowie im Falle von Chlorwasserstoff Tetrahydrofuran, Diethylether, Dioxan oder Wasser.

- 25 Als Basen eignen sich für die Hydrolyse die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat. Besonders bevorzugt werden Natriumhydroxid oder Lithiumhydroxid eingesetzt.

- 30 Als Säuren eignen sich im Allgemeinen Trifluoressigsäure, Schwefelsäure, Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff und Essigsäure oder deren Gemisch gegebenenfalls

unter Zusatz von Wasser. Bevorzugt sind Chlorwasserstoff oder Trifluoressigsäure im Falle der tert.-Butylester und Salzsäure im Falle der Methylester.

5 Bei der Durchführung der Hydrolysen wird die Base oder die Säure im Allgemeinen in einer Menge von 1 bis 100 mol, bevorzugt von 1,5 bis 40 mol bezogen auf 1 mol des Esters eingesetzt.

Die Hydrolyse wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C durchgeführt.

10

Die Amidbildungen im Verfahrensschritt [A] (V) + (VI) → (I) wird bevorzugt in Dimethylformamid oder Dichlormethan als Lösemittel durchgeführt.

15

Als Hilfsstoffe für die Amidbildung werden bevorzugt übliche Kondensationsmittel eingesetzt, wie Carbodiimide z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyl-oxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU), gegebenenfalls in Kombination mit weiteren Hilfsstoffen wie 1-Hydroxybenzotriazol oder N-Hydroxysuccinimid, sowie als Basen Alkalicarbonate z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin oder Diisopropylethylamin eingesetzt. Besonders bevorzugt ist die Kombination von

30

EDC, N-Methylmorpholin und 1-Hydroxybenzotriazol.

Die Amidbildung wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C durchgeführt.

- 5 Als Lösemittel für die Acylierung im Verfahrensschritt [B] (VII) → (I) eignen sich die üblichen unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösemittel, bevorzugt sind hierbei Dimethylformamid und Dichlormethan.

- 10 Als gegebenenfalls verwendete Base für die Acylierung eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen, bevorzugt ist Triethylamin.

Die Acylierung wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C durchgeführt.

- 15 Die Verbindungen der Formeln (II), (III), (VI), (VIII), (IX) und (X) sind bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar (vgl. EP-A-0 725 061, EP-A-0 725 064, EP-A-0 581 003, EP-A-0 611 767, WO-A-00/73274).

- 20 Die Verbindungen der Formel (VII) können hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel (II) mit Verbindungen der Formel (XI)



in welcher

- 25 A ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $\text{N-R}^5$  bedeutet,

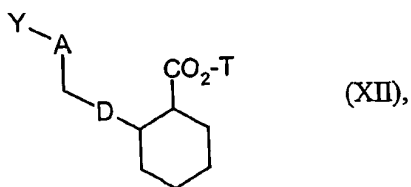
wobei  $\text{R}^5$  die oben angegebene Bedeutung hat,

und

30

- Y für eine geeignete Amino- oder Hydroxyschutzgruppe steht,

gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, in Verbindungen der Formel (XII)



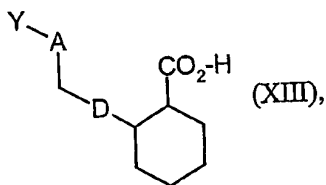
5 in welcher

A, D, T und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt,

10

in den nächsten Schritten, analog zu den unter [A] beschriebenen Reaktionsschritten,  
zunächst durch Hydrolyse zu Verbindungen der Formel (XIII),



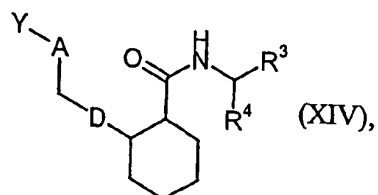
15 in welcher

A, D und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

20

dann mit Verbindungen der Formel (VI) zu Verbindungen der Formel (XIV)



in welcher

5

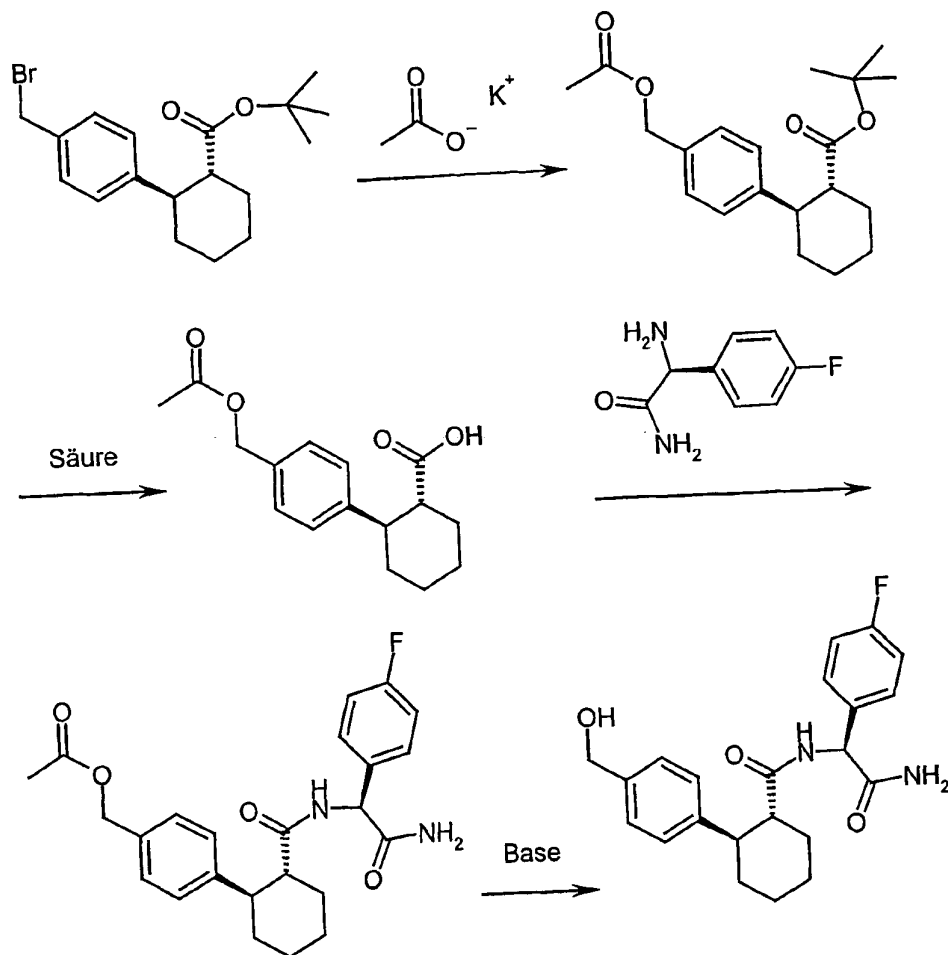
$A$ ,  $D$ ,  $Y$ ,  $R^3$  und  $R^4$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt

10

und schließlich die Schutzgruppe  $Y$  nach üblichen Methoden abspaltet.

Die Herstellung von Verbindungen der Formel (VII) kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:



5

Die Umsetzung (II) + (XI)  $\rightarrow$  (XII) erfolgt in den üblichen unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist Acetonitril.

Als gegebenenfalls verwendete Base für diese Reaktion eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen.

10

Die Umsetzung wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von  $0^\circ\text{C}$  bis  $+100^\circ\text{C}$  durchgeführt.

Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum kombiniert mit verbesserten Applikationseigenschaften.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken als Adenosinaufnahme-Hemmer. Sie können zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prävention und/oder Behandlung von ischämiebedingten peripheren und kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere zur akuten und chronischen Behandlung von ischämischen Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, wie z.B. der koronaren Herzkrankheit, der stabilen und instabilen Angina pectoris, von peripheren und arteriellen Verschlusskrankheiten, von thrombotischen Gefäßverschlüssen, des Myocardinfarkts und von Reperfusionsschäden, verwendet werden.

10

Außerdem sind sie durch ihr Potential, die Angiogenese zu verstärken, besonders für eine dauerhafte Therapie aller Verschlusskrankheiten geeignet.

15

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln in oraler oder intravenöser Applikation zur Prävention und/oder Behandlung von cerebraler Ischämie, Hirnschlag, Reperfusionsschäden, Hirntrauma, Ödemen, Krämpfen, Epilepsie, Atemstillstand, Herzstillstand, Reye-Syndrom, zerebraler Thrombose, Embolie, Tumoren, Blutungen, Enzephalomyelitis, Hydroenzephalitis, Rückenmarksverletzungen, post-operative Hirnschäden, Verletzungen der Retina oder des optischen Nerns nach Glaukom, Ischämie, Hypoxie, Ödem oder Trauma sowie in der Behandlung von Schizophrenie, Schlafstörungen und akuten und/oder chronischen Schmerzen sowie neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung von Krebs-induzierten Schmerzen und chronischen neuropathischen Schmerzen, wie zum Beispiel bei diabetischer Neuropathie, posttherapeutischer Neuralgie, peripheren Nervenbeschädigungen, zentralem Schmerz (beispielsweise als Folge von cerebraler Ischämie) und trigeminaler Neural-

20

25

30



gie und anderen chronischen Schmerzen, wie zum Beispiel Lumbago, Rückenschmerz (lower back pain) oder rheumatischen Schmerzen, eingesetzt werden.

5 Adenosinaufnahme-Hemmer wie die erfindungsgemäßen Verbindungen können ausserdem auch bei der Behandlung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz, Myocarditis, Nephritis, Pancreatitis, diabetischer Nephropathie, Ödemen und zur Potenzierung der Wirkung von Nukleobase-, Nukleosid- oder Nukleotid-Antimetaboliten in der chemotherapeutischen Behandlung von Krebs und in der anti-

10 viralen (z.B. HIV) Chemotherapie Verwendung finden.  
Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich durch erhöhte Wasserlöslichkeit und verbesserte Bioverfügbarkeit, insbesondere bei oraler Applikation, aus. Diese vorteilhaften Eigenschaften lassen sich gegebenenfalls unter Zuhilfenahme von Formulierungshilfsmitteln und/oder durch Einstellung eines geeigneten pH-  
15 Wertes noch verbessern. Gute Wasserlöslichkeit und hohe Bioverfügbarkeit sind bei Arzneimittelwirkstoffen und -formulierungen bekanntermaßen vorteilhafte Eigenschaften; so eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen beispielsweise besonders gut zur oralen und intravenösen Applikation.

## A Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

### 1. Bestimmung der Löslichkeit

5 Zur Löslichkeitsbestimmung wurde eine Fällungsmethode herangezogen:

10 mg der Testsubstanz werden in 50 µl DMSO vollständig gelöst (Stammlösung).  
Von dieser Lösung gibt man 20 µl in 2000 µl physiologische Kochsalzlösung. Diese  
Lösung wiederum wird zur Equilibrierung bei 25°C im Thermomixer Comfort (Fa.  
10 Eppendorf) bei 1400 upm 24 Stunden geschüttelt.

Die ausgefallenen Teile der Testsubstanz werden mit der Biofuge 15 Fa. Heraeus  
5 min bei 14000 upm abzentrifugiert. 1300 µl des Überstandes werden erneut mit der  
Microfuge Fa. Beckmann bei 45000 upm = 125000g zentrifugiert.

15 10 µl dieses Zentrifugationsüberstandes werden nun mit 1000 µl DMSO verdünnt  
und diese Lösung an der HPLC gemessen. (Fa. Hewlett Packard 1090, Methode:  
Gradient von 100 % PBS-Puffer pH=4 innerhalb von 15 min auf 10 % Puffer/90 %  
Acetonitril, Säule: RP18)

20 Die gemessene Peakfläche der HPLC-Messung wird mit einer Eichgerade auf die  
Substanzkonzentration umgerechnet. Für die Eichgerade werden 20 µl der Stamm-  
lösung sukzessiv mit DMSO so verdünnt, dass 5 Konzentrationen von 2,5 mg/l bis  
2000 mg/l entstehen. Diese Lösungen werden ebenfalls an der HPLC gemessen  
25 (Methode s. o.) und die Peakflächen gegen die Konzentrationen aufgetragen.

## 2. Hemmung der Adenosinaufnahme in Kaninchenerythrozyten durch die erfindungsgemäßen Verbindungen.

Die Fähigkeit von Substanzen das Adenosinaufnahme-System zu beeinflussen wird durch die Bestimmung der hemmenden Wirkung der Substanzen auf die funktionelle Adenosinaufnahme untersucht.

Für den funktionellen Adenosinaufnahme-Test wird eine Erythrozyten Präparation aus Kaninchenblut verwendet. Das Blut wird intravenös entnommen, als Anticoagulant wird Citrat (3ml Monovette 9NC Firma Sarstedt ) verwendet. Das Blut wird 5 min bei 3000 g zentrifugiert und die Erythrozyten in 10 mM 3-(N-Morpholino)-propansulfonsäure-Puffer (MOPS) / 0,9 %ige wässrige Natriumchloridlösung pH 7,4 suspendiert. Die Suspension wird auf das Einhundertfache des ursprünglichen Blutvolumens verdünnt. Je 990 µl der Suspension werden mit 10 µl einer geeigneten Konzentration der zu untersuchenden Substanz versetzt und 5 min bei 30°C inkubiert. Danach werden 5 µl einer 4 mM Adenosinlösung zugegeben und weitere 15 min bei 30°C inkubiert. Danach werden die Proben 5 min bei 3000 g zentrifugiert und 700 µl der Überstände mit 28 µl 70 %iger HClO<sub>4</sub> versetzt 30 min im Eisbad stehen gelassen, 3 min bei 16000 g zentrifugiert und 350 µl der Probe mit 30 µl 5N NaOH neutralisiert. 50 µl der Probe werden auf eine Säule (Waters Symmetry C18 5µm 3,9x150mm) aufgetragen. Als Vorsäule wird eine Spherisorb ODS II 5µm 4,6x10mm verwendet. Als Fließmittel wird ein Gradient aus 50 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/5 mM Tributylamin pH 7 (Fließmittel A) und einer Mischung Fließmittel A/Methanol 1/1 (Fließmittel B) verwendet. Der Gradient wird von 10 bis 40 % B bei einer Fließrate von 0,5 ml/min gefahren. Das vorhandene Adenosin wird durch seine Absorption bei 260 nm quantifiziert, ebenso das entstandene Inosin und Hypoxanthin. Der IC<sub>50</sub> bezeichnet die Konzentration des Wirkstoffs bei der 15 min nach Adenosinzugabe noch 50 % der ursprünglich eingesetzten Adenosinkonzentration vorhanden ist.

Nach diesem Test wurde für Beispiel 1-1 ein IC<sub>50</sub>-Wert von 30 nM, für Beispiel 1-3 ein IC<sub>50</sub>-Wert von 20 nM, für Beispiel 1-14 ein IC<sub>50</sub>-Wert von 30 nM, für Beispiel

1-33 ein  $IC_{50}$ -Wert von 40 nM, für Beispiel 2-1 ein  $IC_{50}$ -Wert von 20 nM und für Beispiel 2-18 ein  $IC_{50}$ -Wert von 20 nM bestimmt.

### 3. In vivo Testmodell zur Prüfung von Adenosinaufnahme-Hemmern

5

Erwachsene FBI(Foxhound-Beagle-Irish-Setter)-Hunde (20-30 kg) werden initial mit einer Kombination von Trapanal 500mg und Alloferin 55 mg narkotisiert. Die Narkose wird durch Infusion eines Gemisches von Fentanyl 0,072 mg/kg, Alloferin 0,02 mg/kg und Dihydrobenzpyridyl 0,25 mg/kg x min erhalten. Die Tiere werden  
10 intubiert und mit einem Gemisch aus  $O_2/N_2O$  1/5 mit einer Engström Atempumpe mit 16 Atemzügen pro min und einem Volumen von 18-24 ml/kg beatmet. Die Körpertemperatur wird bei  $38^\circ C \pm 0,1^\circ C$  gehalten. Der arterielle Blutdruck wird über einen Katheder in der Femoralarterie gemessen. Es wird eine Thorakotomie auf der linken Seite am fünften Intercostalraum durchgeführt. Die Lunge wird zurückgelegt,  
15 fixiert und das Pericard eingeschnitten. Ein proximaler Abschnitt der LAD distal zur ersten diagonalen Verzweigung wird freipräpariert und ein kalibrierter elektromagnetischer Flussmesskopf (Gould Statham, model SP7515) um das Gefäß gelegt und mit einem Flussmessgerät (Statham, model SP-2202) verbunden. Ein mechanischer Okkluder wird distal zum Flussmesskopf so angebracht, dass keine Verzweigungen zwischen Flussmesskopf und Okkluder liegen.  
20

Blutentnahmen und Substanzgaben werden durch einen Katheder in der Femoralvene durchgeführt. Ein peripheres EKG wird mit subcutan verankerten Nadeln abgeleitet. Ein MikrotipDruckmanometer (Millarmodel PC-350) wird durch den linken Vorhof  
25 geschoben um den linksventrikulären Druck zu messen. Die Messung der Herzfrequenz wird über die R-Zacke des EKGs getriggert. Die hämodynamischen Parameter und der Koronarfluss werden während des gesamten Versuchs über einen Vielfachschreiber aufgezeichnet.

30 Eine Okklusion von vier Minuten verursacht eine reaktive Hyperämie. Man misst die Differenz zwischen dem Koronarfluss unter Kontrollbedingungen und dem Maximal-

fluss während der reaktiven Hyperämie. Die Zeit, die benötigt wird, um die Hälfte dieses Maximalflusses im Abfall zu erreichen, ist ein geeigneter Parameter, um die reaktive Hyperämie zu beurteilen.

- 5 Nach einer Stabilisierungszeit von einer Stunde wird das Experiment mit einer vierminütigen Okklusion begonnen. Dreißig Minuten später wird die Substanz gegeben (i.v.) und zwei Minuten später erneut occludiert. Die reaktive Hyperämie nach Verum und Placebo wird verglichen.

10 **4. Messung der Plasmakonzentration von Adenosinaufnahme-Hemmern nach oraler Gabe bei Mäusen.**

Testprinzip: Nach oraler Gabe wird den Mäusen Blut entnommen und die Konzentration des Wirkstoffs im Blut durch die funktionelle Hemmung der Adenosin-  
15 aufnahme an Kaninchenerythrozyten gemessen.

Die Substanzen wurden in einer Dosierung von 10 mg/kg und einem Applikationsvolumen von 10 ml/kg mit der Schlundsonde appliziert. Als Lösungsmittel wurde Polyethylenglykol 400/Ethanol 9:1 verwendet. Nach einer Stunde wurden die Tiere  
20 narkotisiert und durch Herzpunktion ca. 0,5 bis 0,7 ml Blut entnommen. Das Blut wurde im 5-fachem Volumen Acetonitril gefällt, 30 Minuten im Eisbad gehalten und anschließend 5 Minuten bei 16.000 g in einer Eppendorf- Zentrifuge zentrifugiert. Der Überstand wurde bei Raumtemperatur in einer Speedvac zur Trockene eingedampft. Die getrockneten Proben wurden zuerst mit 20 µl DMSO benetzt und danach  
25 mit 1 ml 10mM 3-(N-Morpholino)propansulfonsäure-Puffer (MOPS) / 0,9 %ige wässrige Natriumchloridlösung pH 7,4 versetzt und 15 Minuten im Ultraschallbad gehalten. Danach wurde 5 Minuten bei 16.000 g zentrifugiert.

30 Es wurde jeweils 500 µl Extrakt; 200 µl Extrakt und 300 µl des o.g. Puffers; 100 µl Extrakt und 400 µl Puffer; 50 µl Extrakt und 450 µl Puffer mit einer Suspension von jeweils 500 µl Kaninchenerythrozyten versetzt. [Die Erythrozyten wurden, wie unter

Versuch 2 ("Hemmung der Adenosinaufnahme in Kaninchenerythrozyten") beschrieben, isoliert und auf das fünfzigfache des ursprünglichen Blutvolumens verdünnt]. Nach fünf Minuten wurde, wie unter Versuch 2 beschrieben, Adenosin zugesetzt und die Adenosinaufnahme gemessen. Aus der Inhibition der Adenosinaufnahme lässt sich die Konzentration des Hemmers in der Probe berechnen, da die Hemmwirkung des Adenosinaufnahme-Hemmers vorher durch eine Konzentrationswirkungskurve mit der bei Versuch 2 beschriebenen Methode ermittelt worden war.

#### 5. Maus-Angiogenese-Modell

Um die Wirkung von Adenosinaufnahme-Hemmern auf die Collateralisierung und die Neovaskularisation zu prüfen, wurde ein Maus Modell zur Angiogenese entwickelt. Dabei wird der Maus eine Femoralarterie am oberen Ende des Oberschenkels ligiert. Dadurch wird eine chronische Ischämie der jeweiligen Hinterläufe induziert. Der andere Hinterlauf dient als individuelle Kontrolle. Um einen Restfluss durch das ligierte Gefäß ausschließen zu können, werden zwei Ligaturen gelegt und das Gefäß zwischen diesen beiden durchtrennt. Wenige Tage nach dieser Operation wird die Behandlung gestartet.

Als Messparameter während des laufenden Versuches wird die Pfötchentemperatur beider Hinterläufe gemessen. Dabei weist der ischämische Hinterlauf aufgrund seiner schlechteren Durchblutung die niedrigere absolute Temperatur auf. Errechnet wird jeweils die Temperaturdifferenz zwischen den Pfoten der Hinterläufe. Diese individuelle Temperaturdifferenz wird in verschiedenen Behandlungsgruppen dosisabhängig und gegenüber einer unbehandelten Kontrolle bestimmt. Adenosinaufnahme-Hemmer zeigen in diesem Modell eine signifikante Verbesserung der Durchblutung des ischämischen Hinterlaufs im Vergleich zu entsprechenden Kontrollen.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. Hierbei soll die therapeutisch wirksame

Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen. Neben den Wirkstoffen der Formel (I) können die Formulierungen auch andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

5

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen. Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel wie z.B. Paraffine, pflanzliche Öle (z.B. Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethanol, Glycerin), Glykole (z.B. Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe wie natürliche oder synthetische Gesteinsmehle (z.B. Talkum oder Silicate), Zucker (z.B. Milchzucker), Emulgiermittel, Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumsulfat).

10

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal, parenteral, perlingual, intravenös; besonders bevorzugt oral oder intravenös.

15

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,0001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,003 bis 1 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation werden 0,1 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 10 mg/kg Körpergewicht verwendet.

20

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Es kann empfehlenswert sein,

25

30

diese Menge in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen oder den Wirkstoff verzögert aus der Formulierung über einen längeren Zeitraum freizusetzen.

5 Die vorliegende Erfindung wird nachstehend anhand der folgenden bevorzugten Beispiele veranschaulicht, die die Erfindung jedoch keinesfalls beschränken.

Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent; bei Lösungsmittelgemischen sind Volumenverhältnisse angeführt.



**B Herstellungsbeispiele**

In den Beispielen werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

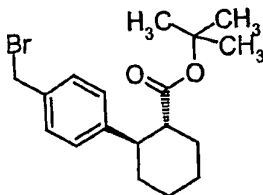
- DMF = N,N-Dimethylformamid
- 5 DMSO = Dimethylsulfoxid
- TFA = Trifluoressigsäure
- THF = Tetrahydrofuran
- EDC = N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid
- HOBT = 1-Hydroxybenzotriazol
- 10 DMAP = 4-Dimethylaminopyridin
- TBDMS = tert.-Butyl-dimethylsilyl
- BOC = tert.-Butyloxycarbonyl

**Ausgangsverbindungen**

15

**Beispiel I**

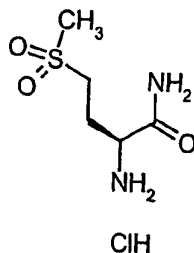
(1*R*,2*R*)-2-(4-Brommethyl-phenyl)-cyclohexan-1-carbonsäure-tert.-butylester:



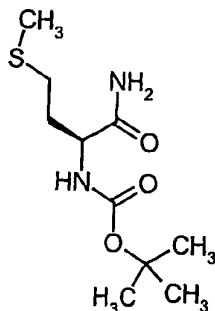
20

Das Zwischenprodukt wird in Analogie zur Vorschrift für das Racemat (US-A-5 395 840, Spalte 17) hergestellt. Zur Aufreinigung wird das erhaltene Gemisch mit Diethylether oder Diisopropylether verrührt.

25

**Beispiel II****(2S)-2-Amino-4-(methylsulfonyl)butanamid Hydrochlorid**

5

**a) *N*<sup>2</sup>-(tert.-Butoxycarbonyl)-L-methioninamid**

10

Zu 20 g (80,2 mmol) *N*-Boc-L-methionin in 200 ml THF werden unter Argon bei -15°C 8,12 g (80,2 mmol) Triethylamin hinzugegeben. Binnen 5 min werden 10,4 ml (80,2 mmol) Chlorameisensäureisobutylester zugetropft und die Reaktionsmischung wird 30 min bei -15°C gerührt. Anschließend werden 40 ml 2N Ammoniak-Lösung in Methanol hinzugegeben und 30 min in der Kälte gerührt. Das Reaktionsgemisch wird 15 filtriert, das Filtrat im Vakuum eingengt und der Rückstand mit 200 ml Wasser 1 Stunde ausgerührt. Der Feststoff wird abgesaugt, in 250 ml Dichlormethan gelöst, zweimal mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und das Solvens erneut im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 0,7 l Petrolether ausgerührt, 20 abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 12,86 g (64,6 % der Theorie) Produkt als kristalline Substanz.

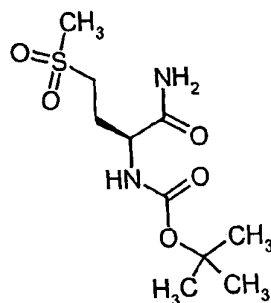
$R_f$  (Dichlormethan/Methanol 10:1) = 0,52.

MS (DCI,  $\text{NH}_3$ ) = 249  $[(\text{M}+\text{H})^+; 68 \%]$ ; 266  $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+; 100 \%]$ .

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 1,38 (s, 9H); 1,65-1,95 (m, 2H); 2,04 (s, 3H); 2,44 (br. t, 2H); 3,93 (dt, 1H); 6,88 (d, 1H); 6,99 (br. s, 1H); 7,25 (br. s, 1H).

5

b) **tert.-Butyl (1S)-1-(aminocarbonyl)-3-(methylsulfonyl)propylcarbamat**



10

Zu 12,25 g (49,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel II-a in 50 ml Dichlormethan und 15 ml Methanol werden bei 0°C portionsweise 29,9 g (98,7 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure hinzugegeben. Nach 2 Stunden wird gesättigte Natriumhydrogensulfid-Lösung hinzugefügt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und dem Entfernen des Solvens im Vakuum werden 2,36 g (9,4 %) Produkt isoliert. Daraufhin wird die Natriumhydrogencarbonat-Lösung zweimal mit Essigester extrahiert, die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Solvens im Vakuum entfernt und dabei 7,38 g (46,6 %) Produkt erhalten, welches noch geringe Mengen Benzoessäure enthält. Das Einengen der Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Ausschütteln des Rückstandes mit Wasser und Essigester, zweimalige Extraktion der wässrigen Phase mit Essigester und Trocknung über Natriumsulfat ergibt weitere 0,65 g (4,4 %) Produkt. Die vereinten Produktfraktionen werden ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

20

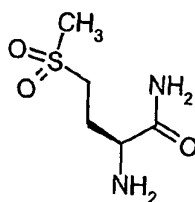
25

$R_f$ (Dichlormethan/Methanol 10:1) = 0,49.

MS (ESI-pos.) = 281 [(M+H)<sup>+</sup>; 18 %]; 303 [(M+Na)<sup>+</sup>; 100 %]; 583 [(2M+Na)<sup>+</sup>, 50 %].

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 1,38 (s, 9H); 1,72-2,14 (m, 2H); 2,97 (s, 3H); 3,08 (m, 2H); 3,97 (m, 1H); 6,96 (d, 1H); 7,17 (br. s, 1H); 7,34 (br. s, 1H).

c) (2*S*)-2-Amino-4-(methylsulfonyl)butanamid Hydrochlorid



ClH

10 10,25 g (36,56 mmol) der Verbindung aus Beispiel II-b werden in 20 ml Dioxan  
gelöst und mit 50 ml 4N HCl in Dioxan 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach  
der Zugabe von weiteren 50 ml 4 N HCl in Dioxan wird bei Raumtemperatur über  
Nacht bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird  
abgesaugt und mit Petrolether gewaschen. Es werden 6,96 g (62,5 % der Theorie)  
15 Produkt als farbloser Feststoff isoliert.

MS (ESI-pos.) = 181 [(M+H)<sup>+</sup>; 100 %]; 203 [(M+Na)<sup>+</sup>; 18 %].

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 2,19 (m, 2H); 3,04 (s, 3H); 3,22 (m, 2H);  
3,89 (t, 1H); 7,67 (br.s, 1H); 8,08 (br. s, 1H); 8,38 (br. s, 3H).

20 Allgemeine Vorschrift zur Alkylierung [A]:

In einem typischen Ansatz wird zu einer Suspension von Natriumhydrid (4,33 mmol)  
in trockenem DMF (6 ml) eine Lösung der Verbindung der Formel (III) (4,12 mmol)  
25 in trockenem DMF (6 mL) gegeben. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur und  
30 min bei 40°C wird eine Suspension der Verbindung der Formel (II) (4,12 mmol)  
in trockenem DMF (15 ml) zugegeben. Nach 24 Stunden Rühren bei Raumtem-

peratur wird das Rohgemisch in destilliertes Wasser gegeben (200 ml). Die milchige Emulsion wird mit 2 g Natriumchlorid versetzt und viermal mit je 40 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit je 30 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach  
5 Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan:Essigester) wird das Produkt in 60 bis 96 % Ausbeute erhalten.

#### Allgemeine Vorschrift zur Esterspaltung [B]:

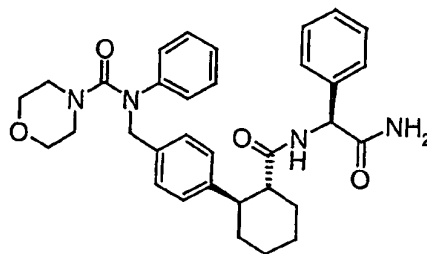
10 In einem typischen Ansatz wird bei Raumtemperatur eine Lösung aus Ester der Formel (IV) (T= tert.-Bu; 24,5 mmol) in 46 ml Dichlormethan mit 23 ml Trifluor-essigsäure versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand in 150 ml Diethylether aufge-  
15 genommen, mit 200 ml Wasser versetzt und mit 1 N Natronlauge (ca. 70 ml) auf pH 12 eingestellt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit je 100 ml Diethylether gewaschen. Es wird mit 5 N Salzsäure auf PH 3 angesäuert und dreimal mit je 150 ml Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Einengen im Vakuum wird das Produkt  
20 in 90 bis 98 % Ausbeute erhalten.

#### Allgemeine Vorschrift zur Amidbildung [C]:

In einem typischen Ansatz wird ein Gemisch aus der Säure der Formel (V) (3,96 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (3,96 mmol), EDC-Hydrochlorid (4,75 mmol)  
25 und 4-Dimethylaminopyridin (0,33 mmol) mit trockenem DMF (10 ml) versetzt. Es wird 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann werden N-Methylmorpholin (11,9 mmol) und (S)-Phenylglycinamid-Hydrochlorid (4,75 mmol) zugegeben. Nach drei Tagen Rühren bei Raumtemperatur wird mit Reversed-Phase-HPLC chromato-  
graphiert und die erhaltene Produktfraktion anschließend lyophilisiert. Das ge-  
30 wünschte Produkt wird in 60 bis 90 % Ausbeute erhalten.

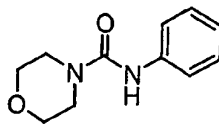
SynthesebeispieleBeispiel 1-1

- 5 *N*-{4-[(1*R*,2*R*)-2-({[(1*S*)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]benzyl}-*N*-phenyl-4-morpholincarbonsäureamid:



- a) *N*-Phenyl-4-morpholincarbonsäureamid:

10



- 15 Eine Lösung von 7,44 g (85,4 mmol) Morpholin in 35 ml abs. Dichlormethan wird auf 0°C gekühlt. Es wird tropfenweise (innerhalb von 5 min) mit einer Lösung von 9,25 g (77,7 mmol) Phenylisocyanat in 15 ml abs. Dichlormethan versetzt. Man rührt 30 min bei 0°C und über Nacht bei Raumtemperatur. Dabei fällt das Produkt in Form weißer Kristalle aus. Die Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit je 20 ml Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet: 11,1 g weiße Kristalle (69 % der Theorie).

20

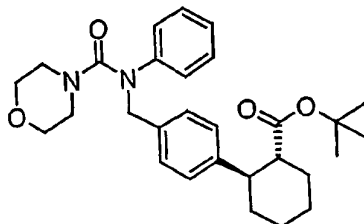
$R_f(\text{Dichlormethan/Methanol } 20:1) = 0,38.$

MS (DCI,  $\text{NH}_3$ ) = 224 ( $\text{M} + \text{NH}_4$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ [ppm]: 3,46 (4H, t), 3,72 (4H, t), 6,39 (1H, br. s), 7,05 (1H, tt), 7,23-7,38 (4H, m).

25

- b) (1*R*,2*R*)-2-(4-[[[4-Morpholinylcarbonyl](phenyl)amino]methyl]phenyl)-cyclohexancarbonsäure-tert. -butylester:



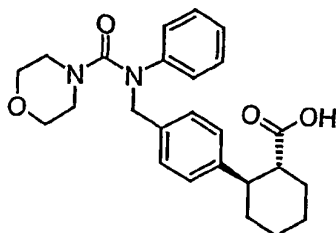
5 Zu einer Suspension von 173 mg (60 % in Mineralöl, 4,33 mmol) Natriumhydrid in 4 ml DMF wird eine Lösung von 850 mg (4,12 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1-1a in 6 ml DMF getropft. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur wird eine Suspension von 1,62 g (90 %ig, 4,12 mmol) (1*R*,2*R*)-2-(4-Brommethyl-phenyl)-cyclohexan-1-carbonsäure-tert.-butylester aus Beispiel I in 15 ml DMF zugetropft. Nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Rohgemisch in 200 ml dest. Wasser gegeben. Die milchige Emulsion wird mit 2 g Natriumchlorid versetzt und viermal mit je 40 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organische Phasen werden dreimal mit je 30 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das gelbe, ölige Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel (70-230 mesh), Gradient von Cyclohexan zu Cyclohexan/Essigester = 2:1) gereinigt. Man erhält 1,89 g (96 % der Theorie) eines farblosen Öls, das im Hochvakuum erstarrt.

20  $R_f$ (Cyclohexan/Essigester 2:1) = 0,17.

MS (ESI) = 479 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ[ppm]: 1,00 (9H, s), 1,20-1,53 (4H, m), 1,58-1,92 (4H, m), 2,30-2,60 (2H, m), 3,04-3,16 (4H, m), 3,33-3,43 (4H, m), 4,78 (2H, s), 6,98-7,32 (9H, m).

- c) (1*R*,2*R*)-2-(4-[(4-Morpholinylcarbonyl)(phenyl)amino]methyl)phenyl)-cyclohexancarbonsäure:



5

Eine Lösung von 11,75 g (24,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1-1b in 46 ml Dichlormethan wird mit 23 ml Trifluoressigsäure versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand jeweils zweimal in 10 ml Dichlormethan gelöst, mit 30 ml Cyclohexan versetzt und im Vakuum eingedampft.

10

Der Rückstand wird in 150 ml Diethylether gelöst, mit 200 ml Wasser versetzt und mit 70 ml 1N NaOH auf pH 12 eingestellt. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase zweimal mit je 100 ml Diethylether gewaschen. Es wird mit 5N Salzsäure auf pH = 3 angesäuert und dreimal mit je 150 ml Dichlormethan extrahiert. Es wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird in 20 ml Diethylether gelöst und wieder eingedampft. Dabei erhält man 10,1 g (95 % der Theorie) des Produkts in Form eines weißen, festen Schaums.

15

20

$R_f(\text{Dichlormethan/Methanol } 10:1) = 0,39$ .

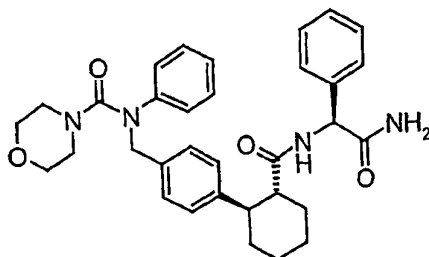
MS (ESI) = 423 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ[ppm]: 1,20-1,54 (4H, m), 1,58-1,83 (3H, m), 1,85-2,03 (1H, m), 2,40-2,50 (2H, m), 3,05-3,18 (4H, m), 3,30-3,44 (4H, m), 4,77 (2H, s), 7,00-7,34 (9H, m), 11,74 (1H, br. s).

25



- d) *N*-{4-[(1*R*,2*R*)-2-({[(1*S*)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]amino}carbonyl)-cyclohexyl]benzyl}-*N*-phenyl-4-morpholincarbonsäureamid:



5

Ein Gemisch aus 1,67 g (3,96 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1-1c, 535 mg (3,96 mmol) HOBT, 910 mg (4,75 mmol) EDC und 40 mg DMAP werden mit 10 ml abs. DMF versetzt. Man rührt 5 min bei Raumtemperatur bis sich eine klare Lösung gebildet hat. Dann werden 1,31 ml (1,20 g, 11,88 mmol) *N*-Methylmorpholin und 10 0,886 g (4,75 mmol) L-Phenylglycinamid-hydrochlorid zugegeben. Man läßt 3 Tage bei Raumtemperatur rühren und trennt dann direkt über RP-HPLC (C18 Gromsil, 250mm x 30 mm, 50 ml/min, Gradient Wasser/Acetonitril 90:10 → Wasser/Acetonitril 10:90 in 30 min, 4,5 ml Lösung Rohgemisch pro Trennung). Das Acetonitril wird im Vakuum entfernt wobei sich das Produkt als schwach rosafarbener, klebriger Feststoff abscheidet. Es wird eingefroren und über Nacht lyophilisiert. Man erhält 15 1,80 g (82 % der Theorie) des Produktes als weißen Feststoff.

$R_f$ (Dichlormethan/Methanol 20:1) = 0,20.

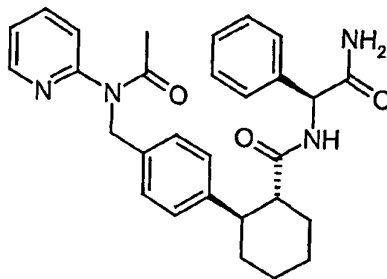
MS (ESI) = 555 (M+H)<sup>+</sup>.

20 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ[ppm]: 1,20-1,54 (4H, m), 1,61-1,87 (4H, m), 2,59-2,70 (1H, m), 2,75-2,86 (1H, m), 3,12 (4H, t), 3,38 (4H, t), 4,79 (2H, s), 5,17 (1H, d), 6,80-6,89 (2H, m), 7,02-7,15 (11H, m), 7,28 (2H, t), 7,58 (1H, br. s), 7,96 (1H, d).

**Beispiel 1-34**

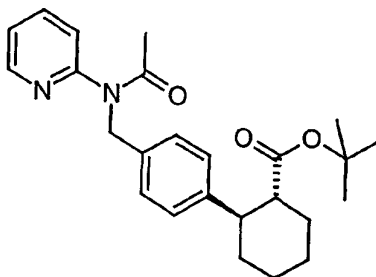
(1*R*,2*R*)-2-(4-{{Acetyl(2-pyridinyl)amino}methyl}phenyl)-N-[(1*S*)-2-amino-2-oxo-1-phenylethyl]cyclohexancarboxamid:

5



a) (1*R*,2*R*)-2-(4-{{Acetyl(2-pyridinyl)amino}methyl}phenyl)cyclohexancarbonsäure-tert.-butylester:

10

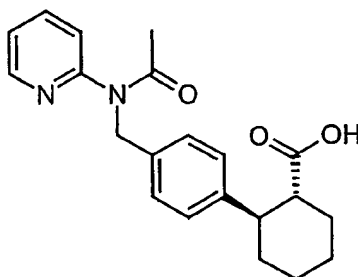


15 N-(2-Pyridinyl)acetamid (500mg) wird in trockenem DMF (25 mL) vorgelegt, bei 0°C mit Natriumhydrid (116 mg, 80 % in Öl) versetzt, 30 min bei Raumtemperatur und 30 min bei 40°C gerührt, auf 0°C abgekühlt und portionsweise mit der Verbindung aus Beispiel I (1,36 g) versetzt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend bei 0°C mit Wasser hydrolysiert und mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und dann eingengt. Anschliessende Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan:Essigester 20 1:1 bis 0:1) liefert (1*R*,2*R*)-2-(4-{{Acetyl(2-pyridinyl)amino}methyl}phenyl)cyclohexancarbonsäure-tert.-butylester als farblosen Feststoff.

MS (ESI) = 409 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ[ppm]: 1.0 (s, 9H), 1.2–1.49 (m, 5H), 1.62–1.77 (m, 3H), 1.81–1.9 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.35–2.45 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 7.05–7.13 (m, 4H), 7.2–7.27 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.48 (td, 1H), 8.43 (dd, 1H).

**b) (1*R*,2*R*)-2-(4-([Acetyl(2-pyridinyl)amino]methyl)phenyl)cyclohexan-carbonsäure**



10

(1*R*,2*R*)-2-(4-([Acetyl(2-pyridinyl)amino]methyl)phenyl)cyclohexanecarbonsäure-tert.-butylester (0,44 g) wird in Dichlormethan (3,4 mL) und Trifluoressigsäure (3,4 mL) gelöst, 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend bei 0°C mit Natronlauge basisch gestellt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan gewaschen, mit Salzsäure angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Es wird (1*R*,2*R*)-2-(4-([Acetyl(2-pyridinyl)amino]methyl)phenyl)cyclohexanecarbonsäure (445 mg) als gelbes zähflüssiges Öl erhalten.

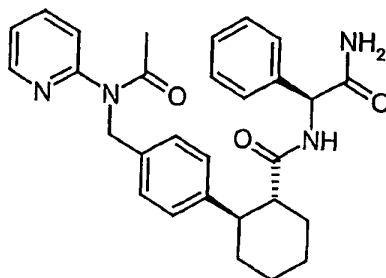
20

MS (ESI) = 353 (M+H)<sup>+</sup>; 375 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ[ppm]: 1.21–1.5 (m, 4H), 1.62–1.8 (m, 3H), 1.89–1.98 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 2.4–2.5 (m, 1H), 2.55–2.7 (m, 1H), 5.0 (s, 2H), 7.05–7.13 (m, 4H), 7.24–7.3 (1H), 7.43 (d, 1H), 7.84 (td, 1H), 8.47 (dd, 1H), 11.6 (breites s, 1H).

25

c) (1*R*,2*R*)-2-(4-([Acetyl(2-pyridinyl)amino]methyl)phenyl)-*N*-[(1*S*)-2-amino-2-oxo-1-phenylethyl]cyclohexancarboxamid



5

(1*R*,2*R*)-2-(4-([Acetyl(2-pyridinyl)amino]methyl)phenyl)cyclohexancarbonsäure (0,44 g) wird in DMF (15 mL) suspendiert, mit (2*S*)-2-Amino-2-phenylethanamid (0,37 g), Triethylamin (0,68 mL), 1-Hydroxybenzotriazol (0,18 g) und EDC-Hydrochlorid (0,27 g) versetzt und 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird mit Wasser verdünnt, mit Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol:gesättigte wässrige Ammoniaklösung = 50:1:0,05 bis 20:1:0,05 liefert (1*R*,2*R*)-2-(4-([Acetyl(2-pyridinyl)amino]methyl)phenyl)-*N*-[(1*S*)-2-amino-2-oxo-1-phenylethyl]cyclohexancarboxamid (0,39 g) als farblosen Feststoff.

15

$R_f$  (Dichlormethan/Methanol/gesättigte wässrige Ammoniaklösung 40 : 2 : 0,1) = 0,43

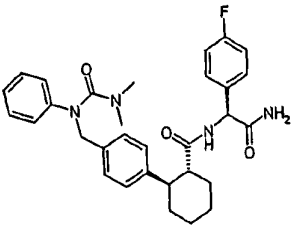
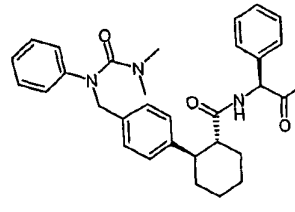
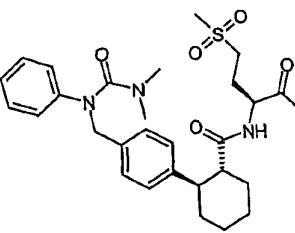
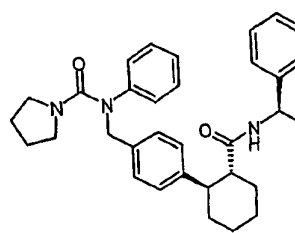
MS (ESI) = 485 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; 507 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

20

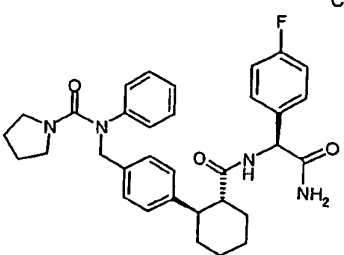
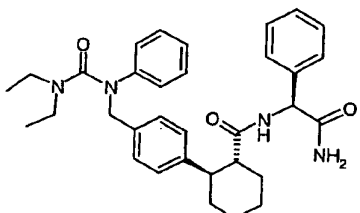
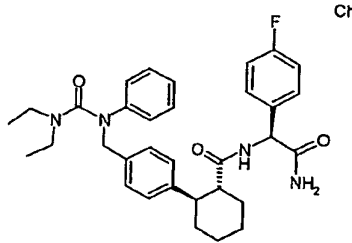
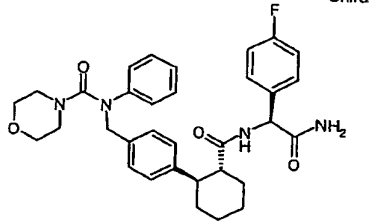
<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ[ppm]: 1.23–1.52 (m, 4H), 1.65–1.86 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 2.59–2.84 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 5.15 (d, 1H), 6.78 (d, 2H), 6.97–7.11 (m, 8H), 7.24–7.29 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.80 (td, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.45–8.48 (m, 1H).

Die in der folgenden Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen werden in analoger Weise hergestellt:

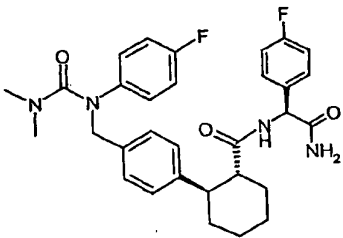
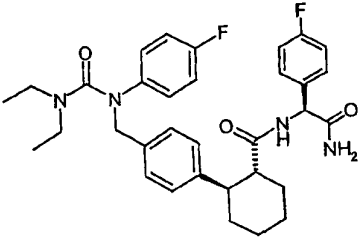
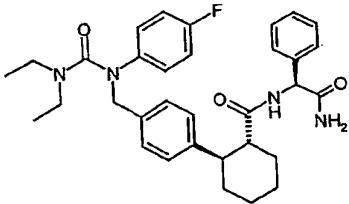
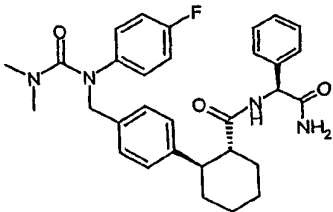
**Tabelle 1**

Beispiel	Struktur	Retentionszeit (Methode)
1-2	<div>Chiral</div> 	7,49 (D)
1-3	<div>Chiral</div> 	7,17 (D)
1-4	<div>Chiral</div> 	4,15 (A)
1-5	<div>Chiral</div> 	4,63 (A)

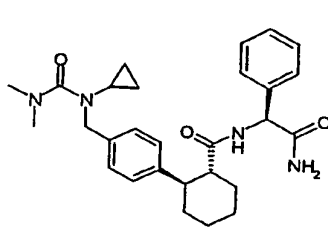
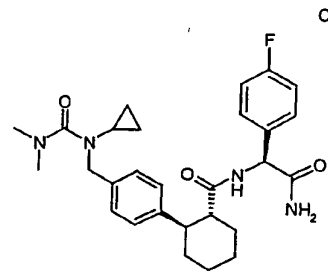
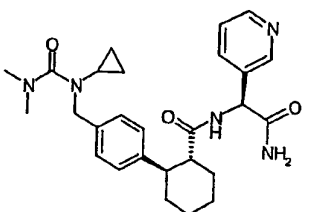
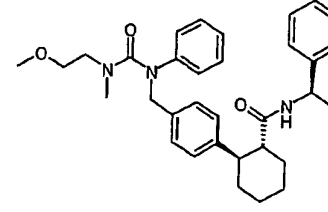
**Tabelle 1**

Beispiel	Struktur	Retentionszeit (Methode)
1-6	<div>Chiral</div> 	4,69 (A)
1-7	<div>Chiral</div> 	4,80 (A)
1-8	<div>Chiral</div> 	4,86 (A)
1-9	<div>Chiral</div> 	4,44 (A)

**Tabelle 1**

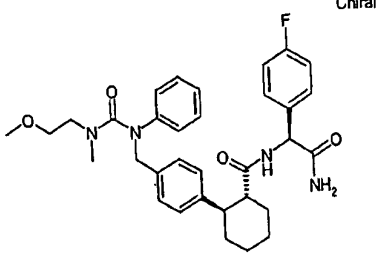
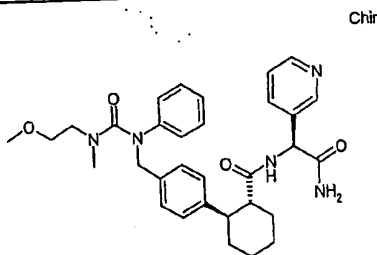
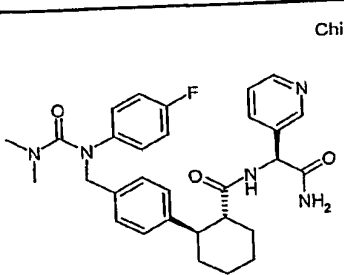
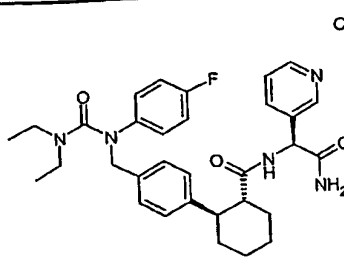
Beispiel	Struktur	Retentionszeit (Methode)
1-10	<div>Chiral</div> 	4,57 (A)
1-11	<div>Chiral</div> 	4,87 (A)
1-12	<div>Chiral</div> 	4,82 (A)
1-13	<div>Chiral</div> 	4,52 (A)

**Tabelle 1**

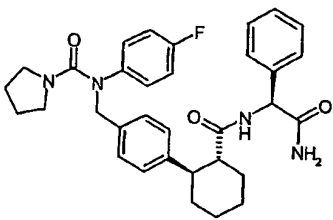
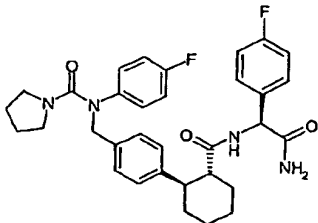
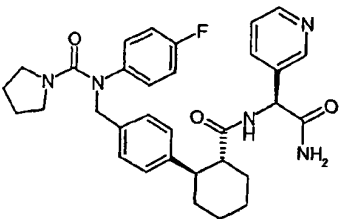
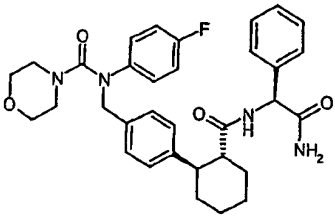
Beispiel	Struktur	Retentionszeit (Methode)
1-14	<div>Chiral</div> 	4,15 (A)
1-15	<div>Chiral</div> 	4,21 (A)
1-16	<div>Chiral</div> <div>CH</div> 	4,01 (A)
1-17	<div>Chiral</div> 	4,52 (A)



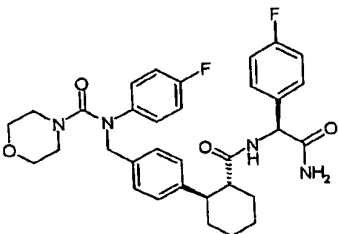
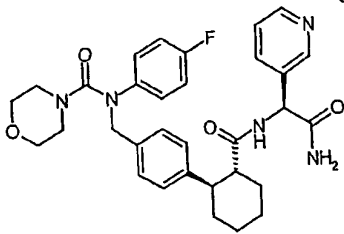
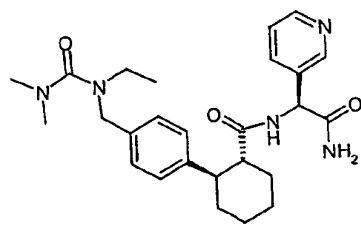
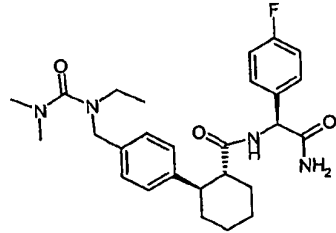
**Tabelle 1**

Beispiel	Struktur	Retentionszeit (Methode)
1-18	<p>Chiral</p> 	4,58 (A)
1-19	<p>Chiral</p> 	4,33 (A)
1-20	<p>Chiral</p> 	4,30 (A)
1-21	<p>Chiral</p> 	4,53 (A)

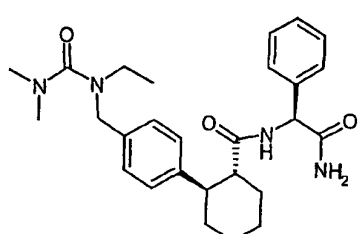
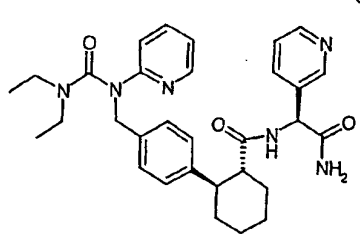
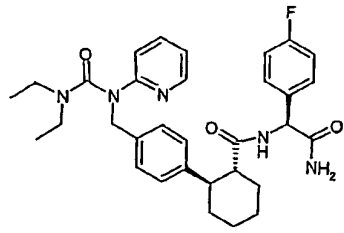
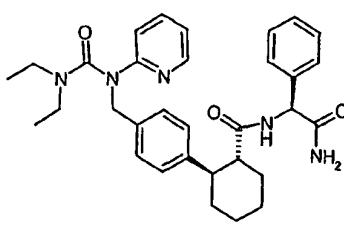
**Tabelle 1**

Beispiel	Struktur	Retentionszeit (Methode)
1-22	<p>Chiral</p> 	4,64 (A)
1-23	<p>Chiral</p> 	4,69 (A)
1-24	<p>Chiral</p> 	4,43 (B)
1-25	<p>Chiral</p> 	4,41 (A)

**Tabelle 1**

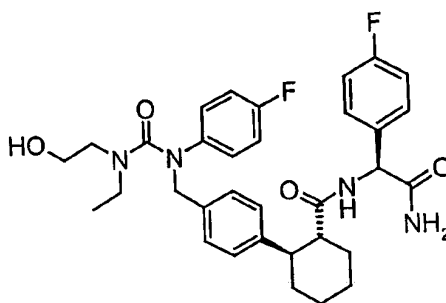
Beispiel	Struktur	Retentionszeit (Methode)
1-26	<p>Chiral</p> 	4,46 (A)
1-27	<p>Chiral</p> 	4,17 (B)
1-28	<p>Chiral</p> 	3,96 (A)
1-29	<p>Chiral</p> 	4,18 (A)

**Tabelle 1**

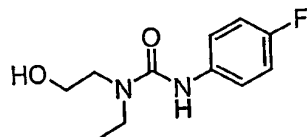
Beispiel	Struktur	Retentionszeit (Methode)
1-30	<p>Chiral</p> 	4,12 (A)
1-31	<p>Chiral</p> 	3,67 (A)
1-32	<p>Chiral</p> 	3,91 (A)
1-33	<p>Chiral</p> 	3,87 (A)

**Beispiel 2-1**

(1*R*,2*R*)-*N*-[(1*S*)-2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-oxoethyl]-2-(4-[[[ethyl(2-hydroxyethyl)amino]carbonyl](4-fluorphenyl)amino]methyl}phenyl)cyclohexancarbonsäureamid:



a) **N-Ethyl-N'-(4-fluorphenyl)-N-(2-hydroxyethyl)harnstoff:**



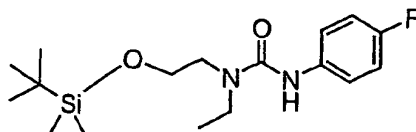
Eine Lösung von 720 mg (8,02 mmol) N-Ethylethanolamin in 4 ml Dichlormethan wird bei 0°C tropfenweise mit 1,00 g (7,29 mmol) 4-Fluorphenylisocyanat versetzt. Nach 10 min bei 0°C wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in 20 ml Dichlormethan gelöst und mit 400 mg Amberlyst® 15 versetzt. Es wird 15 min bei Raumtemperatur gerührt, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Man erhält 1,50 g (91% der Theorie) des Produktes als gelbes Öl.

$R_f$  (Dichlormethan/Methanol 40:1) = 0,29.

MS (ESI) = 227 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ[ppm]: 1,07 (3H, t), 3,28-3,39 (4H, m), 3,56 (2H, t), 5,16 (1H, t), 7,0-7,09 (2H, m), 7,37-7,43 (2H, m), 8,44 (1H, br. s).

- b) N-(2-([tert.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl)-N-ethyl-N'-(4-fluorphenyl)-harnstoff:



5

Eine Lösung von 1,41 g (6,23 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2-1a in einem Gemisch aus 10 ml Dichlormethan und 1,5 ml abs. DMF wird mit 1,30 ml (9,35 mmol) Triethylamin und einer Lösung von 1,03 g (6,86 mmol) TBDMS-Chlorid in 5 ml Dichlormethan versetzt. Es wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit 30 ml Dichlormethan verdünnt. Es wird dreimal mit je 30 ml Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhält 2,00 g (94 % der Theorie) farbloses Öl.

10

$R_f$  (Dichlormethan/Methanol 40:1) = 0,74.

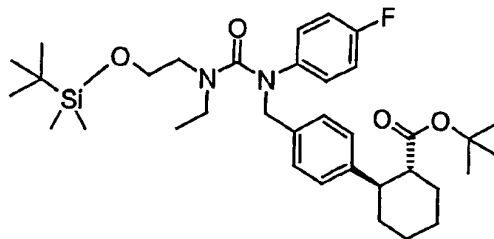
MS (ESI) = 341 (M+H)<sup>+</sup>.

15

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ[ppm]: 0,00 (6H, s), 0,81 (9H, s), 1,04 (3H, t), 3,27-3,41 (4H, m), 3,67 (2H, t), 6,94-7,09 (2H, m), 7,34-7,46 (2H, m), 8,15 (1H, br. s).

20

- c) (1*R*,2*R*)-2-{4-[4-Ethyl-2-(4-fluorphenyl)-8,8,9,9-tetramethyl-3-oxo-7-oxa-2,4-diaza-8-siladec-1-yl]phenyl}cyclohexancarbonsäure-tert.-butylester:



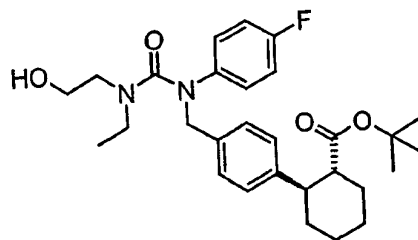
Zu einer Suspension von 54,6 mg (60 % in Mineralöl, 1,37 mmol) Natriumhydrid in 1 ml DMF wird eine Lösung von 443 mg (1,30 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2-1b in 3 ml DMF getropft. Nach 45 min Rühren bei Raumtemperatur wird eine Suspension von 510 mg (90 %, 1,30 mmol) (1*R*,2*R*)-2-(4-Brommethyl-phenyl)-cyclohexan-1-carbonsäure-tert.-butylester aus Beispiel I in 3 ml DMF zugetropft.  
5 Nach 4 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird mit 50 ml Wasser verdünnt und dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 ml gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel (70-230 mesh), Gradient: von Cyclohexan zu Cyclohexan/Essigester 5:1) gereinigt. Man  
10 erhält 621 mg (78 % der Theorie) des Produktes als farbloses Öl.

$R_f$  (Dichlormethan/Methanol 40:1) = 0,78.

MS (ESI) = 613 (M+H)<sup>+</sup>.

15 <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ[ppm]: 0,06 (6H, s), 0,83 (3H, t), 0,84 (9H, s), 0,99 (9H, s), 1,20-1,52 (4H, m), 1,59-1,92 (4H, m), 2,32-2,61 (2H, m), 3,06 (2H, q), 3,15 (3H, t), 3,51 (2H, t), 4,67 (2H, s), 7,00-7,22 (8H, m).

20 d) (1*R*,2*R*)-2-(4-({[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]carbonyl}(4-fluorophenyl)-amino)methyl)phenyl)cyclohexancarbonsäure-tert.-butylester:



25 Zu einer Lösung von 246 mg (0,40 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2-1c in 20 ml THF werden 345 µl (1,20 mmol) einer 1,1 M Lösung von Tetra-*n*-butylammonium-fluorid in THF gegeben. Man rührt 4 Stunden bei Raumtemperatur und verdünnt anschließend mit 100 ml Diethylether. Es wird dreimal mit je 25 ml einer halbge-

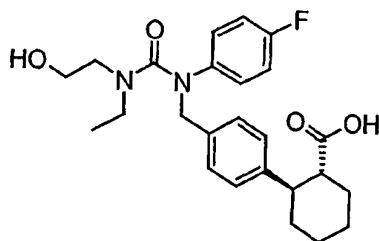
sättigten Kochsalzlösung und einmal mit 20 ml ges. Kochsalzlösung gewaschen. Die vereinigten Waschlösungen werden mit 20 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel (70-230 mesh), Gradient: von Cyclohexan zu Cyclohexan/Essigester 1:1) gereinigt. Ausbeute: 201 mg farbloses Öl (95 % der Theorie)

$R_f(\text{Cyclohexan/Essigester 1:1}) = 0,29$ .

MS (ESI) = 499 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ[ppm]: 0,83 (3H, t), 1,00 (9H, s), 1,20-1,52 (4H, m), 1,60-1,92 (4H, m), 2,32-2,61 (2H, m), 2,91-3,17 (4H, m), 3,36 (2H, t), 4,61 (1H, t), 4,66 (2H, s), 7,00-7,22 (8H, m).

e) (1*R*,2*R*)-2-(4-{{{[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]carbonyl}(4-fluorphenyl)-amino]methyl}phenyl)cyclohexancarbonsäure:



Eine Lösung von 200 mg (0,40 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2-1d wird in 2 ml Dichlormethan gelöst und mit 1 ml Trifluoressigsäure versetzt. Man bewahrt die Lösung 16 Stunden bei 6°C auf und versetzt dann mit 15 ml 1 N Natriumhydroxid-lösung und 20 ml Wasser. Es wird zweimal mit je 20 ml Diethylether gewaschen und mit 1 N Salzsäure auf pH 3-4 eingestellt. Man extrahiert dreimal mit je 30 ml Dichlormethan und trocknet mit Natriumsulfat. Der Rückstand wird in 4 ml Diethylether aufgenommen und wieder eingedampft. Dabei wird aus dem anfänglichen Öl ein weißer Hartschaum. Ausbeute: 146 mg (78 % der Theorie, 94 % Reinheit laut HPLC).

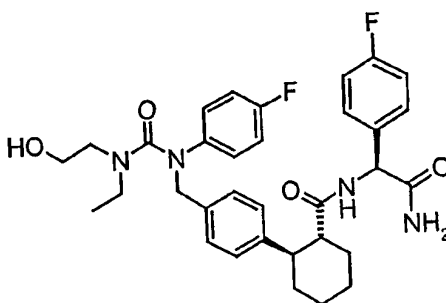


$R_f$  (Dichlormethan/Methanol 40:1) = 0,44.

MS (ESI) = 443 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>)  $\delta$ [ppm]: 0,83 (3H, t), 1,20-1,52 (4H, m), 1,60-1,82 (3H, m), 1,88-2,02 (1H, m), 2,40-2,72 (2H, m), 2,99-3,20 (4H, m), 3,34 (2H, t), 4,64 (2H, s), 7,03-7,20 (8H, m), 11,70 (1H, br. s)

f) (1*R*,2*R*)-*N*-[(1*S*)-2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-oxoethyl]-2-(4-{[ethy(2-hydroxyethyl)amino]carbonyl}(4-fluorphenyl)amino)methyl}phenyl)-cyclohexancarbonsäureamid:



Ein Gemisch aus 44,3 mg (0,100 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2-1e, 13,5 mg (0,100 mmol) HOBt, 23,0 mg (0,120 mmol) EDC und 1 mg DMAP werden mit 0,90 ml abs. DMF versetzt. Man rührt 5 min bei Raumtemperatur bis sich eine klare Lösung gebildet hat. Dann werden 22,0  $\mu$ l (20,2 mg, 0,200 mmol) *N*-Methylmorpholin und 30,7 mg (0,150 mmol) L-4-Fluorphenylglycinamid-hydrochlorid zugegeben. Man lässt 3 Tage bei Raumtemperatur rühren und trennt dann direkt über RP-HPLC (C18 Gromsil, 50 x 20 mm, 25 ml/min, Gradient Wasser/Acetonitril 90:10 → Wasser/Acetonitril 10:90 in 8 min). Das Acetonitril wird im Vakuum entfernt wobei das Produkt in Form weißer Flocken ausfällt. Es wird eingefroren und über Nacht lyophilisiert. Man erhält 37,9 mg (64 % der Theorie) des Produktes als weißen Feststoff.

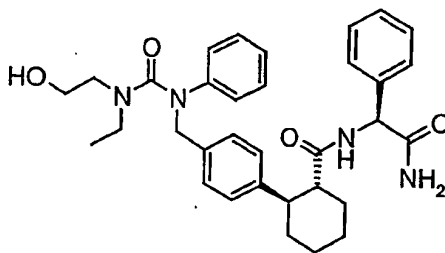
$R_f$ (Dichlormethan/Methanol 10:1) = 0,37.

MS (ESI) = 593 (M+H)<sup>+</sup>.

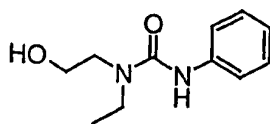
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ[ppm]: 0,82 (3H, t), 1,20-1,53 (4H, m), 1,61-1,87 (4H, m), 2,56-2,69 (1H, m), 2,75-2,87 (1H, m), 3,05 (2H, q), 3,13 (2H, t), 4,68 (2H, dd), 5,13-5,20 (1H, m), 6,79-6,87 (2H, m), 6,92 (2H, t), 7,02-7,18 (9H, m), 7,63 (1H, br s), 8,05 (1H, d).

### Beispiel 2-18

(1*R*,2*R*)-*N*-[(1*S*)-2-Amino-1-phenyl-2-oxoethyl]-2-(4-[[[ethyl(2-hydroxyethyl)-amino]carbonyl](phenyl)amino]methyl]phenyl)cyclohexancarbonsäureamid:



a) N-Ethyl-N'-Phenyl-N-(2-hydroxyethyl)harnstoff:



Eine Lösung von 820 mg (9,23 mmol) N-Ethylethanolamin in 4 ml Dichlormethan wird bei 0°C tropfenweise mit einer Lösung von 1,00 g (8,39 mmol) Phenylisocyanat in 2 ml Dichlormethan versetzt. Nach 10 min bei 0°C wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft und der feste Rückstand dreimal mit je 20 ml Diethylether gewaschen. Man erhält 1,71 g (98 % der Theorie) des Produktes als weißen Feststoff.

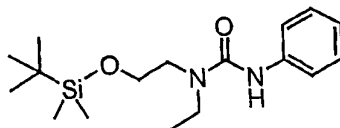
$R_f$  (Dichlormethan/Methanol 20:1) = 0,17.

MS (ESI) = (208 M)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ[ppm]: 1,08 (3H, t), 3,28-3,39 (4H, m), 3,57 (2H, q), 5,17 (1H, t), 6,91 (1H, t), 7,22 (2H, t), 7,39 (2H, d), 8,44 (1H, br. s).

5

b) N-(2-{{tert.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}ethyl)-N-ethyl-N'-phenylharnstoff:



10

Eine Lösung von 1,69 g (8,12 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2-18a in einem Gemisch aus 10 ml Dichlormethan und 3,0 ml abs. Dimethylformamid wird mit 1,70 ml (12,2 mmol) Triethylamin und einer Lösung von 1,35 g (8,93 mmol) TBDMS-Chlorid in 5 ml Dichlormethan versetzt. Es wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit 100 ml Diethylether verdünnt. Es wird dreimal mit je 30 ml Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhält 2,62 g (95 % der Theorie) farbloses Öl.

15

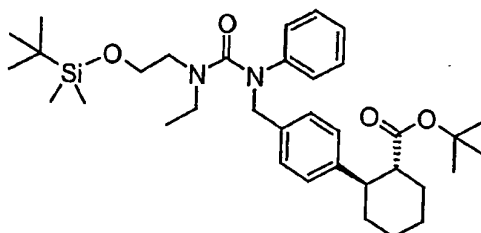
$R_f$  (Dichlormethan/Methanol 20:1) = 0,67.

MS (ESI) = 323 (M+H)<sup>+</sup>.

20

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ[ppm]: 0,04 (6H, s), 0,85 (9H, s), 1,08 (3H, t), 3,33-3,45 (4H, m), 3,72 (2H, t), 6,92 (1H, t), 7,22 (2H, t), 7,42 (2H, d), 8,13 (1H, br. s).

- c) (1*R*,2*R*)-2-{4-[4-Ethyl-2-phenyl-8,8,9,9-tetramethyl-3-oxo-7-oxa-2,4-diaza-8-siladec-1-yl]phenyl}cyclohexancarbonsäure-tert.-butylester:



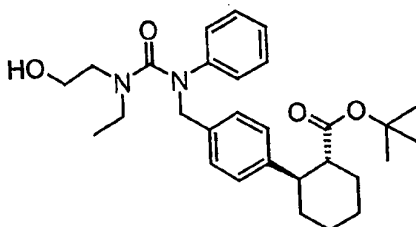
5  
Zu einer Suspension von 54,6 mg (60 % in Mineralöl, 1,37 mmol) Natriumhydrid in  
1 ml DMF wird eine Lösung von 419 mg (1,30 mmol) der Verbindung aus Beispiel  
2-18b in 3 ml DMF getropft. Nach 15 min Rühren bei Raumtemperatur wird eine  
Suspension von 535 mg (85,8 %, 1,30 mmol) (1*R*,2*R*)-2-(4-Brommethyl-phenyl)-  
10 cyclohexan-1-carbonsäure-tert.-butylester aus Beispiel I in 4 ml DMF zugetropft.  
Nach 20 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird mit 50 ml Wasser verdünnt und  
dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen  
werden mit 100 ml gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat  
getrocknet. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel (70-230  
15 mesh), Dichlormethan/Ethanol 40:1) gereinigt. Man erhält 757 mg (91 % der Theo-  
rie) des Produktes als farbloses Öl.

$R_f$  (Petrolether/Ethylacetat 4:1) = 0,57.

MS (ESI) = 595 (M+H)<sup>+</sup>.

20 <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ[ppm]: 0,00 (6H, s), 0,80-0,85 (12H, m), 0,99 (9H,  
s), 1,20-1,52 (4H, m), 1,59-1,92 (4H, m), 2,32-2,61 (2H, m), 3,06 (2H, q), 3,15 (3H,  
t), 3,51 (2H, t), 4,67 (2H, s), 7,00-7,27 (9H, m).

- d) (1*R*,2*R*)-2-(4-{{{[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]carbonyl}(phenyl)-amino]methyl}phenyl)cyclohexancarbonsäure-tert.-butylester:



5

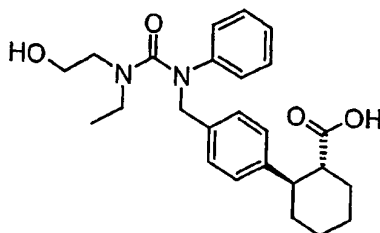
Zu einer Lösung von 724 mg (1,22 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2-18c in 20 ml THF werden 350  $\mu$ l (1,22 mmol) einer 1,1 M Lösung von Tetra-*n*-butylammoniumfluorid in THF gegeben. Man rührt 30 min bei Raumtemperatur und verdünnt anschließend mit 100 ml Diethylether. Es wird dreimal mit je 25 ml einer  
10 halbgesättigten Kochsalzlösung und einmal mit 20 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die vereinigten Waschlösungen werden mit 20 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet. Ausbeute: 747 mg farbloses Öl (enthält noch tert.-Butyl(dimethyl)silylfluorid). Zur  
15 Charakterisierung wurde eine kleine Menge durch Säulenchromatographie (Kieselgel (70-230 mesh), Gradient: von Cyclohexan zu Cyclohexan/Essigester 1:1) aufgereinigt.

$R_f$ (Cyclohexan/Essigester 1:1) = 0,4.

MS (ESI) = 481 (M+H)<sup>+</sup>.

20 <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$ [ppm]: 0,83 (3H, t), 1,00 (9H, s), 1,20-1,52 (4H, m), 1,60-1,92 (4H, m), 2,35-2,61 (2H, m), 2,95-3,17 (4H, m), 3,29-3,43 (2H, m), 4,59 (1H, t), 4,68 (2H, s), 6,98-7,29 (9H, m).

- e) (1*R*,2*R*)-2-(4-{{{[Ethyl(2-hydroxyethyl)amino]carbonyl}(phenyl)-amino]methyl}phenyl)cyclohexancarbonsäure:



5

Eine Lösung von 724 mg (1,51 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2-18d wird in 2 ml Dichlormethan gelöst und mit 1 ml Trifluoressigsäure versetzt. Man bewahrt die Lösung 5 Stunden bei Raumtemperatur auf und versetzt dann mit 15 ml 1 N Natriumhydroxidlösung und 20 ml Wasser. Es wird zweimal mit je 20 ml Diethylether gewaschen und mit 1 N Salzsäure auf pH 3-4 eingestellt. Man extrahiert dreimal mit je 30 ml Dichlormethan und trocknet mit Natriumsulfat. Der Rückstand wird in 4 ml Diethylether aufgenommen und wieder eingedampft. Dabei wird aus dem anfänglichen Öl ein weißer Hartschaum. Ausbeute: 276 mg (43 % der Theorie, 99 % Reinheit laut HPLC).

15

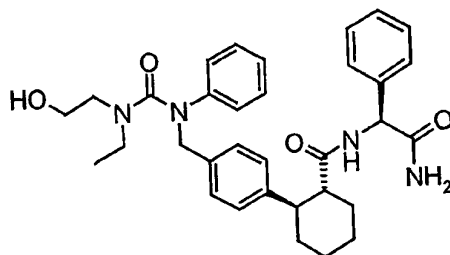
$R_f$ (Dichlormethan/Methanol 10:1) = 0,35.

MS (ESI) = 425 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ[ppm]: 0,83 (3H, t), 1,20-1,55 (4H, m), 1,59-1,82 (3H, m), 1,88-2,02 (1H, m), 2,40-2,72 (2H, m), 2,99-3,20 (4H, m), 3,25-3,50 (2H, m), 4,68 (2H, s), 7,00-7,32 (9H, m), 11,74 (1H, br. s)

20

- f) (1*R*,2*R*)-*N*-[(1*S*)-2-Amino-1-phenyl-2-oxoethyl]-2-(4-[[[ethyl(2-hydroxyethyl)amino]carbonyl](phenyl)amino]methyl]phenyl)cyclohexancarbonsäureamid:



5

Ein Gemisch aus 42,5 mg (0,100 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2-18e, 13,5 mg (0,100 mmol) HOBt, 23,0 mg (0,120 mmol) EDC und 1 mg DMAP werden mit 0,90 ml abs. DMF versetzt. Man rührt 5 min bei Raumtemperatur bis sich eine klare Lösung gebildet hat. Dann werden 22,0 µl (20,2 mg, 0,200 mmol) *N*-Methylmorpholin und 28 mg (0,150 mmol) L-Phenylglycinamid-hydrochlorid zugegeben. Man läßt 3 Tage bei Raumtemperatur rühren und trennt dann direkt über RP-HPLC (C18 Gromsil, 50 x 20 mm, 25 ml/min, Gradient Wasser/Acetonitril 90:10 → Wasser/Acetonitril 10:90 in 8 min). Das Acetonitril wird im Vakuum entfernt wobei das Produkt in Form weißer Flocken ausfällt. Es wird eingefroren und über Nacht lyophilisiert. Man erhält 37,6 mg (62 % der Theorie) des Produktes als weißen Feststoff.

15

$R_f$ (Dichlormethan/Methanol 10:1) = 0,44.

20 MS (ESI) = 557 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ[ppm]: 0,84 (3H, t), 1,19-1,58 (4H, m), 1,61-1,88 (4H, m), 2,56-2,90 (2H, m), 3,00-3,23 (4H, m), 3,25-3,50 (2H, m), 4,65 (1H, t), 4,72 (2H, s), 5,17 (1H, d), 6,79-6,87 (2H, m), 6,95-7,30 (13H, m), 7,65 (1H, br s), 8,02 (1H, d).

25

Die in der folgenden Tabelle 2 aufgeführten Verbindungen werden in analoger Weise hergestellt, wobei zusätzlich zu den in der Tabelle angegebenen Daten weitere spektroskopische Daten einzelner Verbindungen vorab aufgeführt sind:

- 5      **(S)-N-{{{(1R,2R)-2-(4-{{{[Bis(2-hydroxyethyl)amino]carbonyl}(phenyl)amino]-methyl}phenyl)cyclohex-1-yl}carbonyl}-phenylglycinamid (Beispiel 2-3)**

MS (ESI) = 573 (M+H)<sup>+</sup>.

10      <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ[ppm]: 1,21-1,60 (4H, m), 1,61-1,96 (4H, m), 2,60-2,93 (2H, m), 3,19 (4H, t), 3,39 (4H, t), 4,76 (2H, s), 5,15-5,25 (1H, m), 6,82-6,93 (2H, m), 6,90-7,35 (13H, m), 7,66 (1H, br. s), 8,04 (1H, d).

- 15      **(S)-N-{{{(1R,2R)-2-(4-{{{[2-Hydroxyethylamino]carbonyl}(phenyl)amino]-methyl}phenyl)cyclohex-1-yl}carbonyl}-phenylglycinamid (Beispiel 2-17)**

MS (ESI) = 551 (M+H)<sup>+</sup>.

20      <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ[ppm]: 1,20-1,55 (4H, m), 1,62-1,89 (4H, m), 2,60-2,70 (1H, m), 2,77-2,86 (1H, m), 3,12 (2H, q), 3,32-3,40 (2H, m), 4,59 (1H, t), 4,80 (1H, s), 5,17 (1H, d), 5,66 (1H, t), 6,76-6,83 (2H, m), 6,97-7,23 (11H, m), 7,33 (2H, t), 7,65 (1H, br. s), 8,02 (1H, d).



Tabelle 2

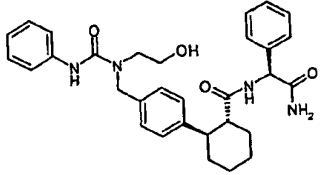
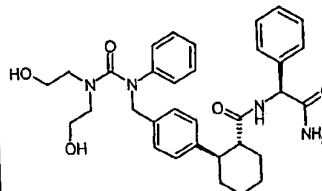
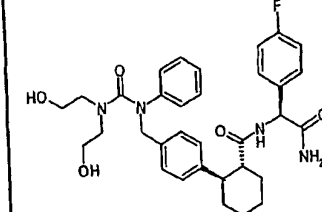
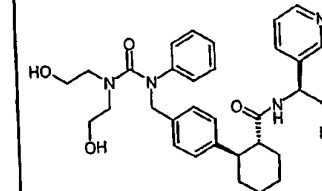
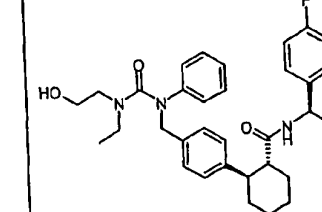
Beispiel	Struktur	Retentionszeit (Methode)
2-2	<p>Chiral</p> 	4,18 (A)
2-3	<p>Chiral</p> 	3,97 (A)
2-4	<p>Chiral</p> 	4,01 (A)
2-5	<p>Chiral</p> 	3,89 (A)
2-6	<p>Chiral</p> 	4,36 (A)

Tabelle 2

Beispiel	Struktur	Retentionszeit (Methode)
2-7	<p>Chiral</p>	4,17 (A)
2-8	<p>Chiral</p>	4,24 (A)
2-9	<p>Chiral</p>	4,29 (A)
2-10	<p>Chiral</p>	4,12 (B)
2-11	<p>Chiral</p>	4,36 (A)

Tabelle 2

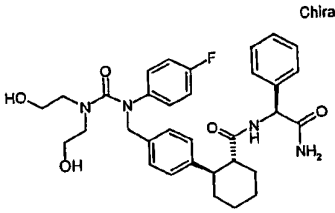
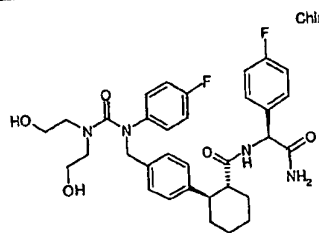
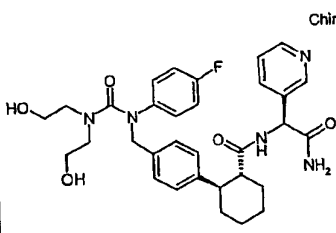
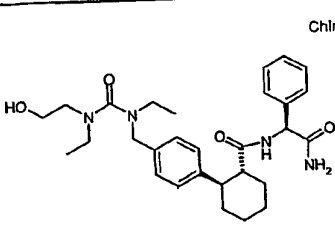
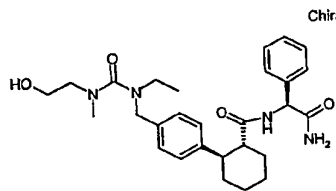
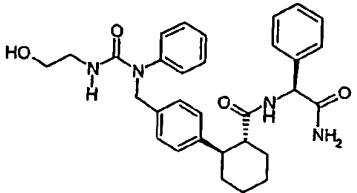
Beispiel	Struktur	Retentionszeit (Methode)
2-12	<p>Chiral</p> 	3,98 (A)
2-13	<p>Chiral</p> 	4,03 (A)
2-14	<p>Chiral</p> 	3,90 (A)
2-15	<p>Chiral</p> 	4,00 (A)
2-16	<p>Chiral</p> 	3,90 (A)

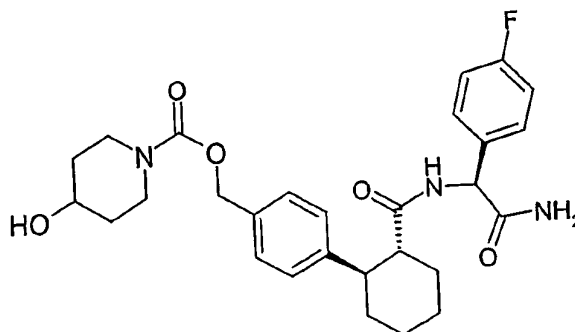
Tabelle 2

Beispiel	Struktur	Retentionszeit (Methode)
2-17		3,92 (A)

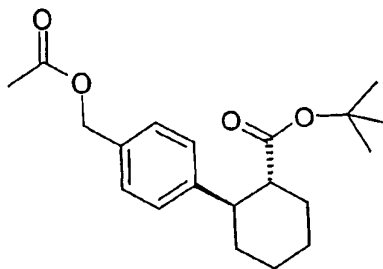
**Beispiel 3-1**

4-[(1*R*,2*R*)-2-({[(1*S*)-2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-oxoethyl]amino}carbonyl)-cyclohexyl]benzyl 4-hydroxy-1-piperidincarboxylat:

5



a) (1*R*,2*R*)-2-{4-[(acetyloxy)methyl]phenyl}cyclohexancarbonsäure-tert.-butylester:



10

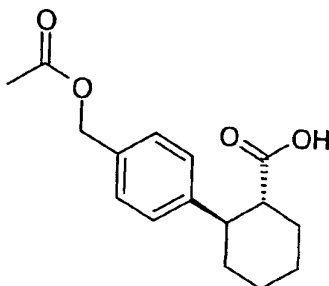
Einen Suspension von (1*R*,2*R*)-2-(4-Brommethyl-phenyl)-cyclohexan-1-carbonsäure-tert.-butylester aus Beispiel I (3 g, 8,49 mmol), Kaliumacetat (1,83 g, 18,68 mmol) und 18-Krone-6 (134,7 mg, 0,51 mmol) in Acetonitril (15 ml) wird 24 Stunden bei 50°C und weitere 16 Stunden bei 60°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird  
 15 anschließend im Vakuum eingeeengt und mit Wasser/Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Konzentration des Rohproduktes im Vakuum und Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/Essigester = 30:1 bis 8:1)  
 20 werden 2,7 g (95,6 %) Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

MS (ESI<sup>+</sup>): 350.4 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- d<sub>6</sub>): 1.05 (9 H, s); 1.30-1.55 (4 H, m); 1.65-1.95 (4 H, m); 2.02 (3 H, s); 2.40-2.68 (2 H, m); 5.02 (2 H, s); 7.15-7.28 (4 H, m).

5

b) (1*R*,2*R*)-2-{4-[(Acetyloxy)methyl]phenyl}cyclohexancarbonsäure:



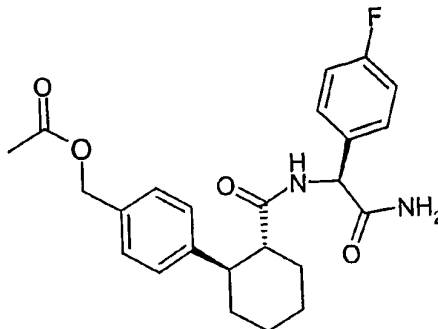
10 Eine Lösung der Verbindung aus Beispiel 3-1a (2,7 g, 8,12 mmol) in Dichlormethan (15 ml) und Trifluoressigsäure (7,5 ml) wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Konzentration des Gemisches im Vakuum, Extraktion mit Methylenchlorid/-  
15 Wasser und anschließend zweimal mit gesättigter Kochsalz-Lösung werden nach Konzentration der organischen Phase im Vakuum 2,2 g (94 %) Produkt als erstarrtes Öl erhalten.

MS (ESI<sup>+</sup>): 294.3 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- d<sub>6</sub>): 1.30-1.55 (4 H, m); 1.65-2.02 (4 H, m); 2.03 (3 H, s); 2.40-2.75 (2 H, m); 5.00 (2 H, s); 7.15-7.28 (4 H, m); 11.71 (1 H, s).

20

- c) 4-[(1*R*,2*R*)-2-([(1*S*)-2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-oxoethyl]amino)-carbonyl]cyclohexyl]benzylacetat:



5 Zu einer Lösung der Verbindung aus Beispiel 3-1b (2,2 g, 7,96 mmol) in DMF (80 ml) werden 1-Hydroxybenzotriazol (1,18 g, 8,76 mmol) und EDC (1,60 g, 8,36 mmol) gegeben und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden N-Methylmorpholin (3,50 ml, 31,85 mmol), (+)-(S)-4-Fluorphenylglycinamid (1,63 g, 7,96 mmol) und eine Spatelspitze DMAP hinzugegeben und über Nacht bei 10 Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser (350 ml) wird 1 Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt und die Mischung eisgekühlt. Die Titelverbindung wird anschließend abfiltriert, mit Wasser und Diethylether nachgewaschen und getrocknet. Nach Trocknung im Vakuum (200 mbar, 50°C, 16 h) erhält man 2,70 g (74,8 %) des Produktes als farblosen Feststoff.

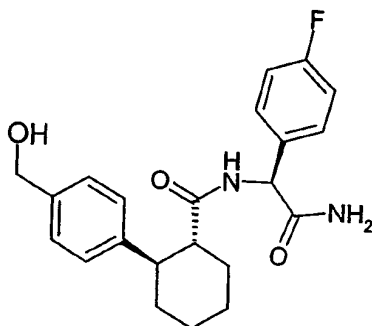
15

MS (ESI<sup>+</sup>): 427.0 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- d<sub>6</sub>): 1.25-1.55 (4 H, m); 1.65-1.90 (4 H, m); 2.06 (3 H, s); 2.64-2.71 (1 H, m); 2.80-2.90 (1 H, m); 5.02 (2 H, s); 5.20 (1 H, d); 6.75-6.94 (4 H, m); 7.15-7.22 (5 H, m); 7.67 (1 H, s); 8.05 (1 H, d).

20

- d) (1*R*,2*R*)-*N*-[(1*S*)-2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-oxoethyl]-2-[4-(hydroxymethyl)phenyl]cyclohexancarbonsäureamid:



5

Eine Suspension der Verbindung aus Beispiel 3-1c (2,70 g, 6,61 mmol) in Ammoniaklösung (2M in Methanol, 50 ml) wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Konzentration des Gemisches im Vakuum wird das Produkt 1 Stunde mit Diethylether (50 ml) ausgerührt, anschließend eisgekühlt und abfiltriert. Nach Trocknung im Vakuum (200 mbar, 50°C, 16 h) erhält man das Produkt als farblosen Feststoff (2,50 g, 98,4 %).

10

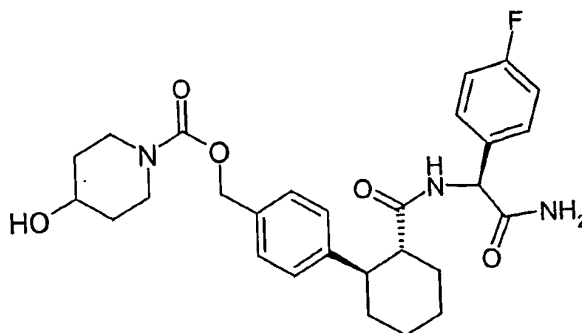
MS (ESI<sup>+</sup>): 385.5 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- d<sub>6</sub>): 1.25-1.55 (4 H, m); 1.65-1.88 (4 H, m); 2.64-2.69 (1 H, m); 2.77-2.85 (1 H, m); 4.45 (2 H, s); 5.17 (1 H, d); 6.70-6.76 (2 H, m); 6.87-6.94 (2 H, m); 7.10-7.17 (5 H, m); 7.65 (1 H, s); 7.98 (1 H, d).

15



- e) 4-[(1*R*,2*R*)-2-({[(1*S*)-2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-oxoethyl]amino}-carbonyl)cyclohexyl]benzyl 4-hydroxy-1-piperidincarboxylat:



5

Zu einer Lösung der Verbindung aus Beispiel 3-1d (150,0 mg, 0,39 mmol) in DMF (5 ml) werden Triethylamin (0,16 ml, 1,17 mmol) und Disuccinimidylcarbonat (149,9 mg, 0,59 mmol) gegeben und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird 4-Hydroxypiperidin (157,8 mg, 1,56 mmol) hinzugegeben und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration wird die Lösung direkt mittels präparativer HPLC (Säule: Kromasil 100 C 18,5  $\mu$ m, 250 x 40 mm; Eluent: Methanol/Wasser; Fluss: 25 ml/min; UV-Detektion bei 210 nm) aufgetrennt. Man erhält nach Konzentration im Vakuum 93,7 mg (45,6 %) des Produktes als farblosen Feststoff.

15

MS (ESI<sup>+</sup>): 534.2 (M+Na)<sup>+</sup>

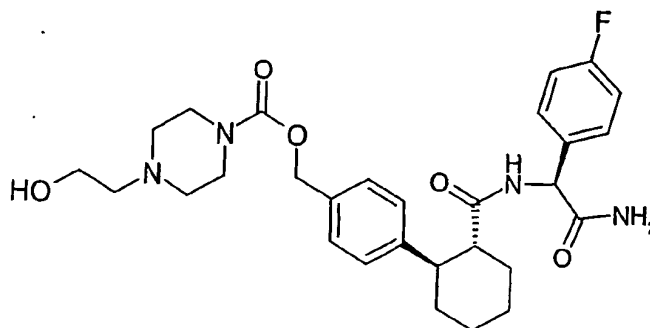
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- d<sub>6</sub>): 1.15-1.95 (12 H, m); 2.55-2.95 (2 H, m); 2.95-3.16 (2 H, m); 3.55-3.80 (3 H, m); 4.72 (1 H, d); 5.02 (2 H, s); 5.19 (1 H, d); 6.70-6.95 (4 H, m); 7.10-7.25 (5 H, m); 7.70 (1 H, br.s); 8.09 (1 H, d).

20

**Beispiel 3-23**

4-[(1*R*,2*R*)-2-([(1*S*)-2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-oxoethyl]amino}carbonyl)-cyclohexyl]benzyl 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinecarbamat:

5



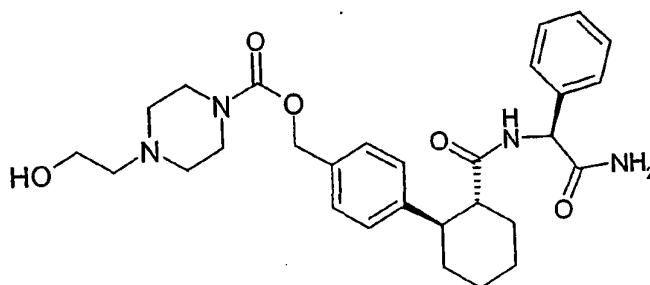
10 Zu einer Lösung der Verbindung aus Beispiel 3-1d (55 mg, 0,14 mmol) in DMF (2 ml) werden Triethylamin (0,06 ml, 0,43 mmol) und Disuccinimidylcarbonat (73,3 mg, 0,29 mmol) gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Methylenchlorid (ca. 10 ml) versetzt und 3 x mit wenig gesättigter Ammoniumchloridlösung gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeeengt. Die so erhaltenen Rohmischung wird zu einer Mischung aus *N*-(2-Hydroxyethyl)-piperazin (74,3 mg, 0,57 mmol) und einer Spatelspitze DMAP gegeben und 12  
15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration wird die Lösung direkt mittels präparativer HPLC (Säule: Kromasil 100 C 18,5  $\mu$ m, 250 x 40 mm; Eluent: Acetonitril/Wasser; Fluß: 25 ml/min; UV-Detektion bei 210 nm) aufgetrennt. Man erhält nach Konzentration im Vakuum 25 mg (29,8 %) des Produktes als farblosen  
20 Feststoff.

MS (ESI<sup>+</sup>): 541.3 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- *d*<sub>6</sub>): 1.20-1.60 (4 H, m); 1.65-1.90 (4 H, m); 2.25-2.60 (8 H, m); 2.60-2.90 (2 H, m); 3.25-3.54 (4 H, m); 4.38 (1 H, t); 5.03 (2 H, s); 5.19 (1 H, d);  
25 6.72-6.95 (4 H, m); 7.08-7.24 (5 H, m); 7.62 (1 H, s); 8.02 (1 H, d).

**Beispiel 3-36**

5 4-[(1*R*,2*R*)-2-({[(1*S*)-2-Amino-1-phenyl-2-oxoethyl]amino}carbonyl)-cyclohexyl]benzyl 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinecarbamate:



10 wird analog zu Beispiel 3-23 hergestellt, wobei anstelle von (+)-(S)-4-Fluor-phenylglycinamid (+)-(S)-Phenylglycinamid eingesetzt wird. Die Aufreinigung erfolgt mittels präparativer HPLC (Säule: Waters Symmetry C 18, 7 µm, 300 x 19 mm; Eluent: Acetonitril/Wasser/2% Essigsäure; Fluß: 25 ml/min; UV-Detektion bei 230 nm). Man erhält nach Konzentration im Vakuum das Produkte in Form des

15 essisauren Salzes, aus welchem durch Zugabe von Methylenchlorid und anschließender Extraktion mit einer 1:1 Mischung aus gesättigter Natriumchloridlösung und 2 molarer Natriumcarbonatlösung die Verbindung als farbloser Feststoff erhalten wird.

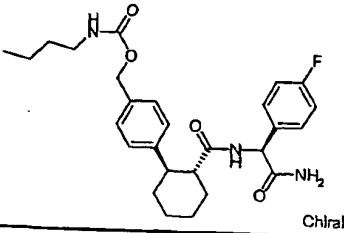
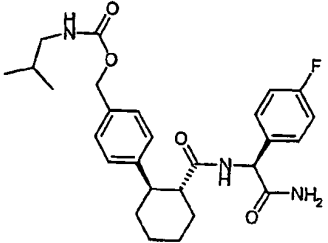
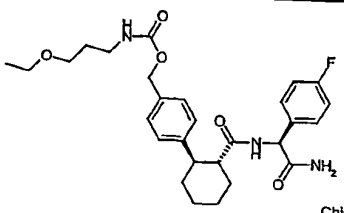
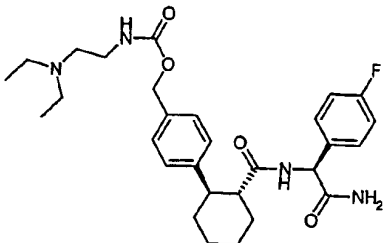
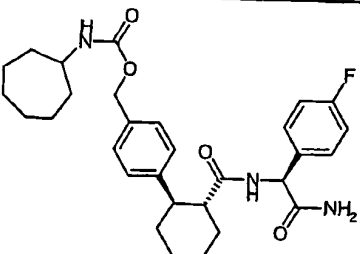
MS (ESI+): 523 [M+H]<sup>+</sup>

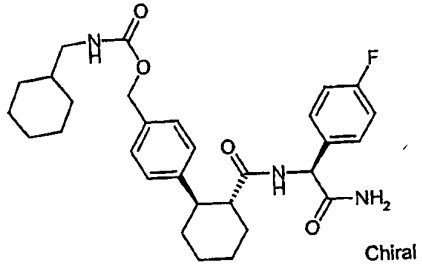
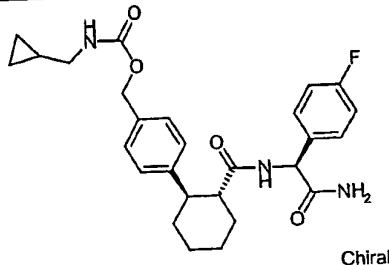
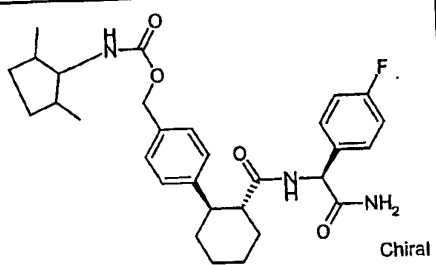
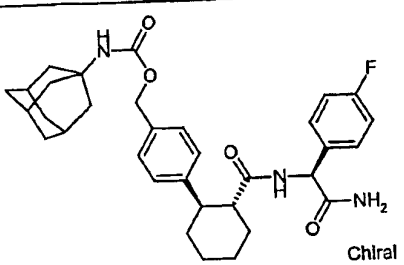
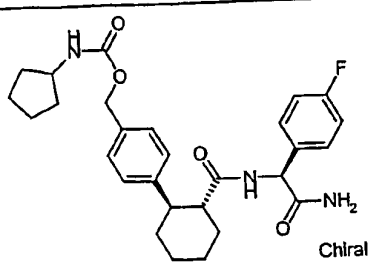
20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO- d<sub>6</sub>): 1.20-1.60 (4 H, m); 1.65-1.92 (4 H, m); 2.27-2.60 (8 H, m); 2.60-2.95 (2 H, m); 3.27-3.55 (4 H, m); 4.41 (1 H, t); 5.03 (2 H, s); 5.19 (1 H, d); 6.70-6.85 (2 H, m); 7.0-7.26 (8 H, m); 7.66 (1 H, s); 8.02 (1 H, d).

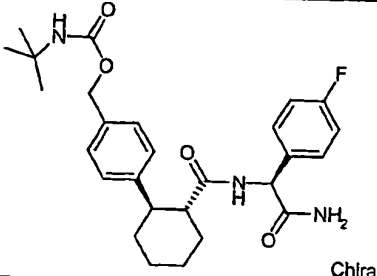
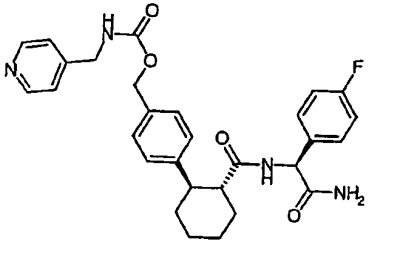
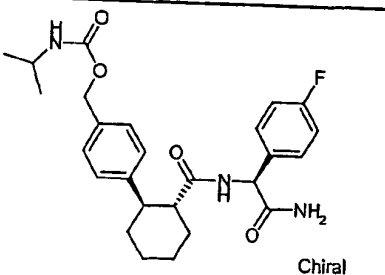
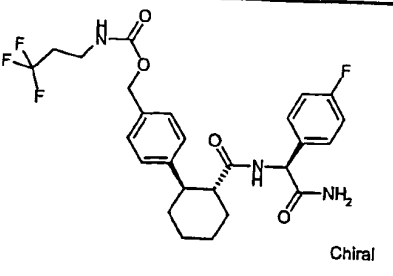
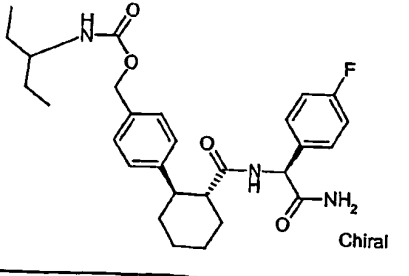
Die in der folgenden Tabelle 3 aufgeführten Verbindungen werden in analoger Weise

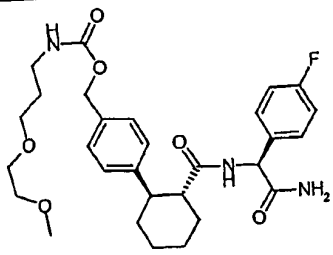
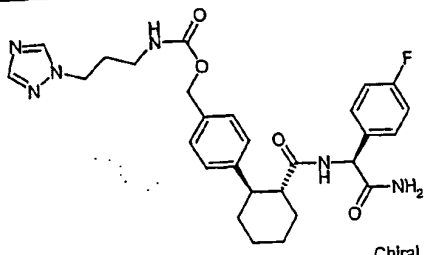
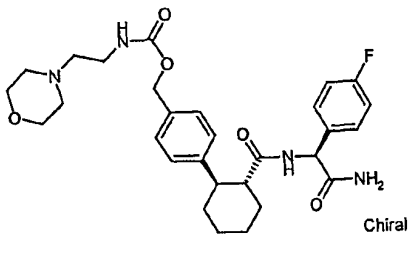
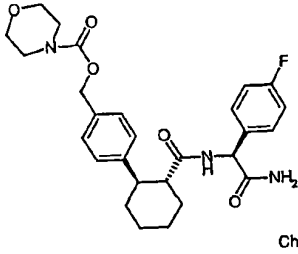
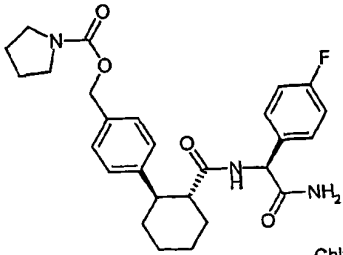
25 hergestellt:

Tabelle 3

Beispiel	Struktur	Retentionszeit (Methode)
3-2	 Chiral	4,02 (C)
3-3	 Chiral	4,00 (C)
3-4	 Chiral	3,73 (C)
3-5	 Chiral	2,54 (C)
3-6	 Chiral	4,39 (C)

Beispiel	Struktur	Retentionszeit (Methode)
3-7	 Chiral	4,42 (C)
3-8	 Chiral	3,86 (C)
3-9	 Chiral	4,38 (C)
3-10	 Chiral	4,47 (C)
3-11	 Chiral	4,04 (C)

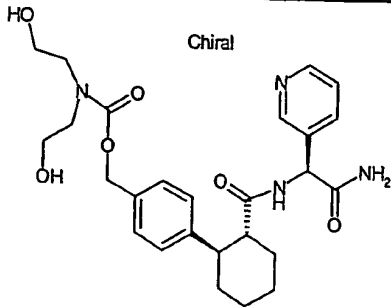
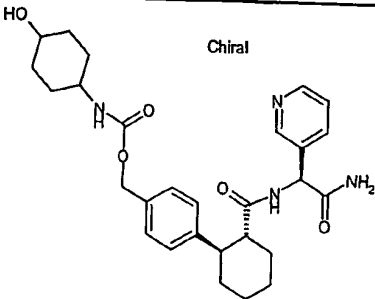
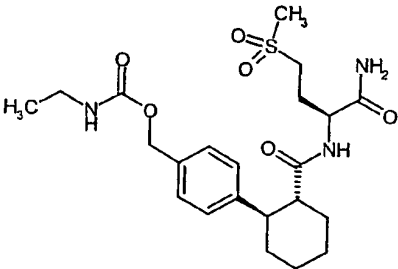
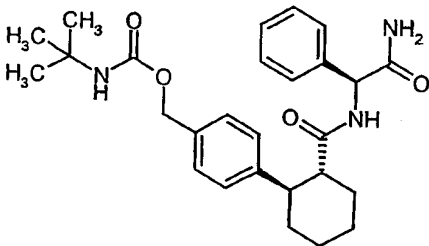
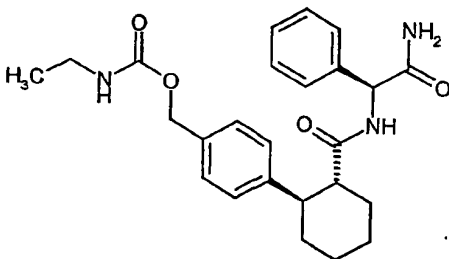
Beispiel	Struktur	Retentionszeit (Methode)
3-12	 Chiral	4,08 (C)
3-13	 Chiral	2,58 (C)
3-14	 Chiral	3,80 (C)
3-15	 Chiral	3,91 (C)
3-16	 Chiral	4,14 (C)

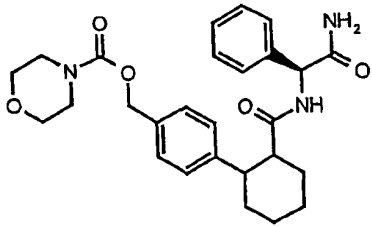
Beispiel	Struktur	Retentionszeit (Methode)
3-17	 Chiral	3,54 (C)
3-18	 Chiral	3,19 (C)
3-19	 Chiral	2,45 (C)
3-20	 Chiral	3,56 (C)
3-21	 Chiral	3,82 (C)

Beispiel	Struktur	Retentionszeit (Methode)
3-22	 Chiral	2,51 (C)
3-23	 Chiral	3,66 (A)
3-24	 Chiral	3,57 (A)
3-25	 Chiral	3,68 (A)



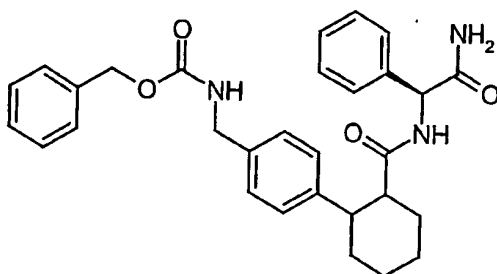
Beispiel	Struktur	Retentionszeit (Methode)
3-26	<p>Chiral</p>	3,64 (A)
3-27	<p>Chiral</p>	3,77 (A)
3-28	<p>Chiral</p>	3,86 (A)
3-29	<p>Chiral</p>	2,64 (C)

Beispiel	Struktur	Retentionszeit (Methode)
3-30	<p style="text-align: center;">Chiral</p> 	2,40 (C)
3-31	<p style="text-align: center;">Chiral</p> 	2,63 (C)
3-32		3,71 (E)
3-33		4,35 (E)
3-34		4,00 (E)

Beispiel	Struktur	Retentionszeit (Methode)
3-35		$R_f$ (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> :MeOH = 20:1) 0,35

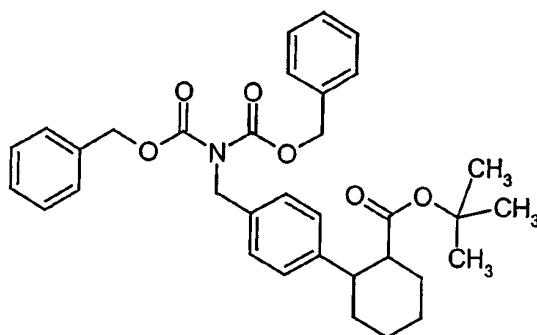
### Beispiel 4-1

**Benzyl-(4-[2-({[(1S)-2-amino-2-oxo-1-phenylethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-benzyl)-carbamat:**



5

a) 2-[4-({bis[(Benzyloxy)carbonyl]amino}methyl)phenyl]cyclohexancarbonsäure-tert.-butylester:

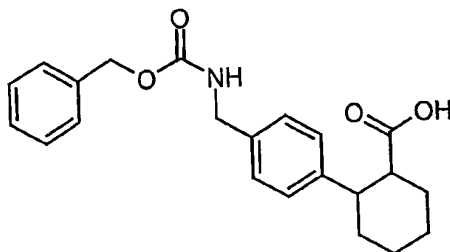


10

wird analog der allgemeinen Vorschrift A aus racemischem trans-2-(4-Brommethylphenyl)-cyclohexan-1-carbonsäure-tert.-butylester nach Beispiel I und Bis[(benzyloxy)carbonyl]amin (U. Ragnarsson et al., *Synthesis*, 1988, 992) in Gegenwart von NaH in DMF erhalten.

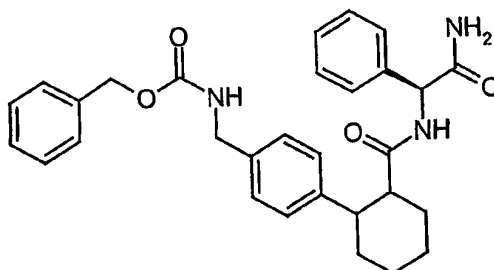
15

- b) 2-[4-(((Benzyloxy)carbonylamino)methyl)phenyl]cyclohexan-carbonsäure:



- 5 Der Ester aus Beispiel 4-1a (0,36 mmol) wird in Dichlormethan (5ml) gelöst, mit Trifluoressigsäure (5 ml) versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird bei 0°C mit 2M Natronlauge neutralisiert, mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird chromatographiert (Kieselgel; Cyclohexan:Essigester: Essigsäure 3:1:0.1), 91,2 mg Säure werden erhalten.
- 10  $R_f$  (Cyclohexan:Essigester:Essigsäure 3:1:0.2) = 0,21

- c) Benzyl-(4-[2-(((1S)-2-amino-2-oxo-1-phenylethyl)amino)carbonyl]-cyclohexyl)benzyl)carbamat:



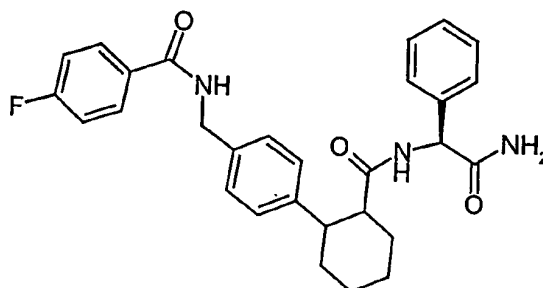
15

wird analog zur allgemeinen Vorschrift C aus der Säure nach Beispiel 4-1b und (S)-Phenylglycinamid-Hydrochlorid hergestellt. Es wird ein Gemisch der trans-Diastereomeren erhalten.

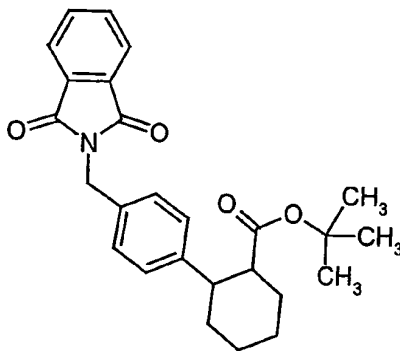
20  $R_f$  (Methylenchlorid/Methanol 20:1) = 0,32.

**Beispiel 5-1**

5 N-{4-[2-({[(1S)-2-amino-2-oxo-1-phenylethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-benzyl}-4-fluorbenzamid:



10 a) 2-{4-[(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]phenyl}cyclohexan-carbonsäure-tert.-butylester:

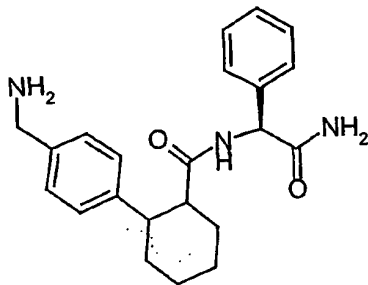


15 Racemischer trans-2-(4-Bromomethyl-phenyl)-cyclohexan-1-carbonsäure-tert.-butylester nach Beispiel I (6,3 mmol) wird in DMF (30 ml) vorgelegt und mit Kaliumphthalimid (6 mmol) versetzt. Nach 5 min bei Raumtemperatur wird für 20 Stunden auf 50°C erhitzt. Nach Zugabe von Wasser, Extraktion mit Ether und Flashchromatographie über Kieselgel (Dichlormethan:Cyclohexan 1:1 → Dichlormethan) werden 1,66 g eines leicht gelblichen Feststoffes erhalten.

$R_f$ (Methylenchlorid) = 0,2

b)-c) Die Esterspaltung und die anschließende Amidbildung erfolgen analog der allgemeinen Vorschriften B und C

5 d) (2S)-N-[2-(4-Aminomethyl-phenyl)-cyclohexyl-1-carbonyl]-phenylglycinamid:



10 Zu einer Suspension des Phthalimids aus Beispiel 5-1c (0,5 mmol) in Ethanol (10 ml) wird Hydrazinhydrat (7,6 mmol) gegeben und 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1M HCl bis pH=2 wird eingengt, zwischen Dichloromethan und 10 %iger Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Chromatographie (Kieselgel, Dichloromethan: Methanol: Ammoniak 100:10:1) liefert 105 mg (51% Ausbeute) Diastereomerengemisch als gelblichen Feststoff.

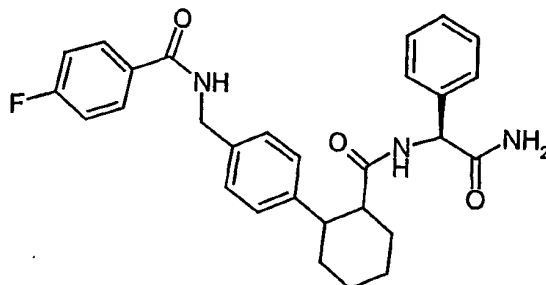
15  $R_f$  (Dichloromethan:Methanol:Ammoniak 100:10:1) = 0,13 bzw. 0,10

MS(DCI,  $\text{NH}_3$ ) = 510 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-  $\text{d}_6$ ): A: 1.25-1.4 (4 H, m); 1.7-1.85 (4 H, m); 2.55-2.8 (2 H, m); 3.3 (2 H, br s); 3.7 (2 H, s); 5.1 (1 H, d); 6.85 (1 H, s); 6.95 (1 H, s); 7.1-7.3 (9 H, m); 8.15 (1 H, d); B: 1.35-1.55 (4 H, m); 1.65-1.9 (4 H, m); 2.2 (2 H, br s); 2.6-2.7 (1 H, m); 2.8 (1 H, td); 3.7 (2 H, s); 5.2 (1 H, d); 6.85 (2 H, d); 7.05-7.2 (8 H, m); 7.6 (1 H, s); 7.95 (1 H, d).

20

- e) N-{4-[2-({[(1S)-2-amino-2-oxo-1-phenylethyl]amino}carbonyl)-cyclohexyl]benzyl}-4-fluorbenzamid:

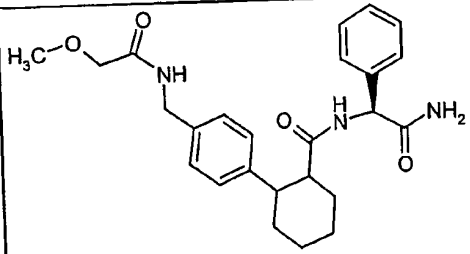
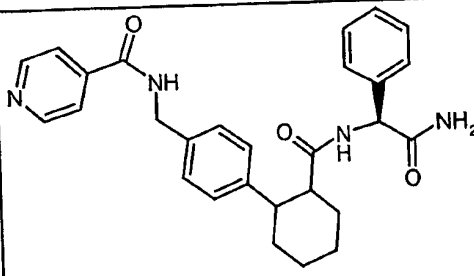
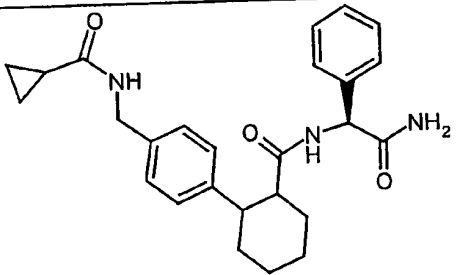


- 5 Das Amin aus Beispiel 5-1d (0,274 mmol) wird zusammen mit Triethylamin (0,82 mmol) in Dichlormethan (3 ml) gelöst und mit 4-Fluorbenzoesäureanhydrid (0,3 mmol) versetzt. Es wird bei Raumtemperatur gerührt, bis sich eine gelartige Konsistenz bildet (ca. 5 min). Dann wird Methanol zugegeben, bis alles gelöst ist, die Lösung wird dann auf Kieselgel aufgezogen und das Produkt mit Dichlormethan/Methanol 10:1 eluiert. Es werden 101 mg des gewünschten Produkts erhalten.
- 10  $R_f(\text{Dichloromethan:Methanol } 10:1) = 0,24$

Die in der folgenden Tabelle 4 aufgeführten Verbindungen werden in analoger Weise hergestellt:



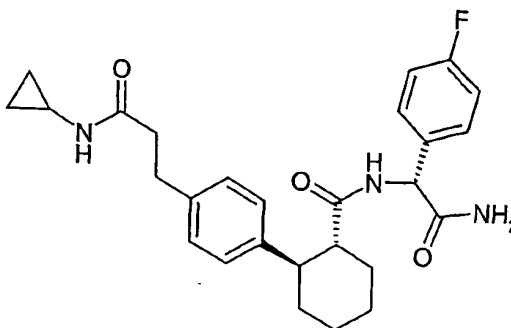
Tabelle 4

Beispiel	Struktur	R <sub>F</sub> -Wert (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : MeOH : NH <sub>3</sub> aq)
5-2		0,22 (10:1:0)
5-3		0,38 (10:1:0)
5-4		0,42/0,4 (10:1:0)

**Beispiel 6-1**

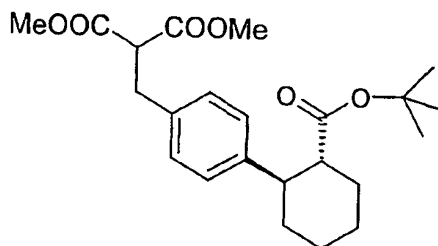
(1*R*,2*R*)-*N*-[(1*R*)-2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-oxoethyl]-2-{4-[3-(cyclopropylamino)-3-oxopropyl]phenyl}cyclohexancarbonsäureamid:

5



a) 2-{4-[(1*R*,2*R*)-2-(tert.-Butoxycarbonyl)cyclohexyl]benzyl}malonsäure-dimethylester:

10



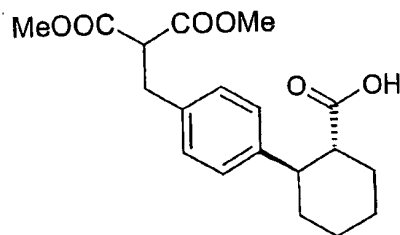
Zu einer Suspension aus NaH (60%ig in Mineralöl, 0,62 g, 15,57 mmol) in THF (50 ml) wird Malonsäuredimethylester (1,86 ml, 16,28 mmol) gegeben und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Die so erhaltene Lösung wird zu einer Lösung von (1*R*,2*R*)-2-(4-Brommethyl-phenyl)-cyclohexan-1-carbonsäure-tert.-butylester aus Beispiel I (5 g, 14,15 mmol) in THF (50 ml) gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird anschließend mit Wasser (200 ml) und Ethylacetat (500 ml) versetzt, ausgeschüttelt und die organische Phase mit gesättigter Ammoniumchlorid- und Kochsalz-Lösung gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat, Filtration, Konzentration im Vakuum und

Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1) werden 5 g (87 %) Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten.

MS (DCI): 422.4 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- d<sub>6</sub>): 1.15 (9 H, s); 1.30-1.50 (4 H, m); 1.65-1.95 (4 H, m); 2.35-2.65 (2 H, m); 3.03 (2 H, d); 3.60 (6 H, s); 3.81 (1 H, t); 6.95-7.15 (4 H, m).

b) (1*R*,2*R*)-2-{4-[3-Methoxy-2-(methoxycarbonyl)oxopropyl]phenyl}cyclohexancarbonsäure:



10

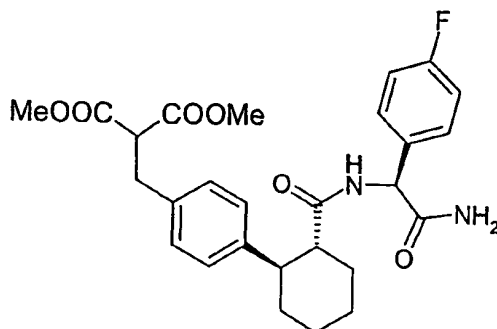
Zu einer Lösung der Verbindung aus Beispiel 6-1a (5 g, 12,36 mmol) in Dichlormethan (130,7 ml) wird unter Eiskühlung Trifluoressigsäure (57,2 ml) hinzugegeben und anschließend 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Konzentration des Gemisches im Vakuum und Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol = 60:1 bis 20:1) werden 3,2 g (74 %) Produkt als farbloser Schaum erhalten.

MS (DCI): 366.1 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- d<sub>6</sub>): 1.30-1.50 (4 H, m); 1.65-1.70 (3 H, m); 1.90-2.00 (1 H, m); 2.45-2.55 (1 H, m); 2.60-2.70 (1 H, m); 3.03 (2 H, d); 3.60 (6 H, 2 s); 3.83 (1 H, t); 7.10 (4 H, q).

20

- c) 2-{4-[(1*R*,2*R*)-2-({[(1*S*)-2-Amino-1-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl]amino}-carbonyl)cyclohexyl]benzyl}malonsäuredimethylester:



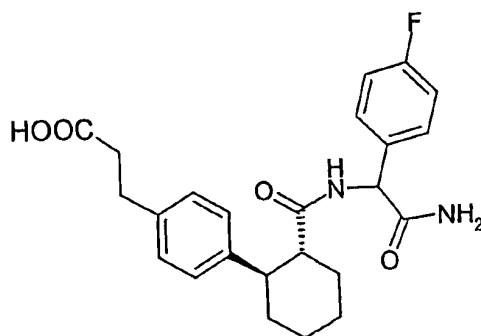
5

Zu einer Lösung der Verbindung aus Beispiel 6-1b (0,89 g, 2,54 mmol) in DMF (20 ml) werden 1-Hydroxybenzotriazol (0,38 g, 2,80 mmol) und EDC (0,56 g, 2,92 mmol) gegeben und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden N-Methylmorpholin (1,40 ml, 12,72 mmol), (+)-(S)-4-Fluorphenylglycinamid (0,52 g, 2,54 mmol) und eine Spatelspitze DMAP hinzugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser (50 ml) wird 1 Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Titelverbindung wird anschließend abfiltriert und mit Wasser und Diethylether nachgewaschen und getrocknet. Man erhält 1,17 g (92 %) eines farblosen Feststoffes.

15 MS (ESI<sup>+</sup>): 499.3 (M+H<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- d<sub>6</sub>): 1.20-1.90 (8 H, m); 2.55-2.90 (2 H, m); 3.03 (2 H, d); 3.60 (6 H, 2 s); 3.81 (1 H, t); 5.16 (1 H, d); 6.80-7.20 (9 H, m); 7.64 (1 H, br.s); 8.08 (1 H, d).

- d) 3-{4-[(1*R*,2*R*)-2-({[2-Amino-1-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl]amino}-carbonyl)cyclohexyl]phenyl}propionsäure (Epimerengemisch bzw. *R,R,R*-Diastereomer)



5

Zu einer Suspension der Verbindung aus Beispiel 6-1c (1,17 g, 2,35 mmol) in Methanol (10 ml) und Wasser (40 ml) wird Lithiumhydroxid (0,28 g, 11,73 mmol) gegeben und 1 Stunde bei 50°C gerührt. Anschließend wird das Methanol abdestil-

10 liert und der Ansatz mit 2 N Salzsäure auf pH 2 angesäuert. Der so erhaltene Rückstand wird mit Methylenchlorid/Methanol extrahiert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird anschließend in Dioxan (100 ml) aufgenommen und bei 120°C über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen im Vakuum erhält man 508 mg (50,5 %) des Produktes (Epimerengemisch) als farbloses Öl. Durch Versetzen dieses

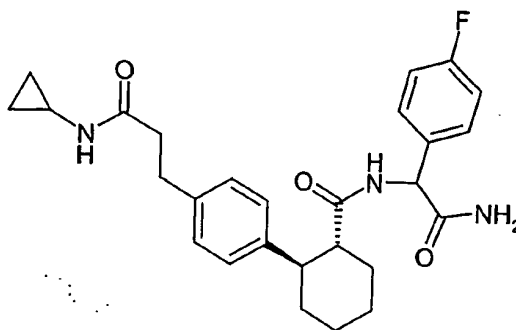
15 Öls mit wenig Methylenchlorid/Methanol kristallisiert das reine (*R,R,R*)-Diastereomer (102 mg, 13 %) aus der Lösung als farbloser Feststoff aus.

MS (Epimerengemisch, ESI<sup>+</sup>): 427.3 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR [*R,R,R*-Diastereomer] (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1.20-1.45 (4 H, m); 1.60-1.90 (4 H, m); 2.45-2.60 (von DMSO-Signal überlagert); 2.60-2.90 (4 H, m); 5.12 (1 H, d); 6.80-

20 7.35 (10 H, m); 8.18 (1 H, d); 12.15 (1 H, br.s).

- e) (1*R*,2*R*)-*N*-[2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-oxoethyl]-2-{4-[3-(cyclopropylamino)-3-oxopropyl]phenyl}cyclohexancarbonsäureamid (*R,R,R*-Diastereomer bzw. *R,R,S*-Diastereomer):



5  
10  
15  
Zu einer Lösung der Verbindung aus Beispiel 6-1d (*R,R,R*-Diastereomer, 25,0 mg, 0,059 mmol) in DMF (1,5 ml) werden 1-Hydroxybenzotriazol (8,7 mg, 0,064 mmol) und EDC (12,9 mg, 0,067 mmol) gegeben und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden *N*-Methylmorpholin (0,016 ml, 0,147 mmol), Cyclopropylamin (8,4 mg, 0,147 mmol) und eine Spatelspitze DMAP hinzugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen des Gemisches im Vakuum wird das Rohprodukt in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Konzentration des Rohproduktes im Vakuum und

20  
Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol = 20:1 bis 10:1) werden 25,0 mg (92 %) Produkt als farbloser Feststoff erhalten.  
MS (ESI<sup>+</sup>): 466.3 (M+H)<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- *d*<sub>6</sub>): 0.30-0.65 (4 H, m); 1.20-1.40 (4 H, m); 1.65-1.80 (4 H, m); 2.25-2.35 (2 H, m); 2.45-2.80 (5 H, m); 5.16 (1 H, d); 6.90-7.35 (10 H, m); 7.85 (1 H, d); 8.15 (1 H, d).

25  
Die Herstellung des entsprechenden (*R,R,S*)-Diastereomers gelingt analog, wobei als Ausgangsmaterial die Verbindung aus Beispiel 6-1d (Epimerengemisch) eingesetzt wird. Man erhält hierbei das Produkt als Epimerengemisch, welches durch präparative HPLC-Chromatographie (Säule: Kromasil 100 C 18, 5 μm, 50 x 20 mm;

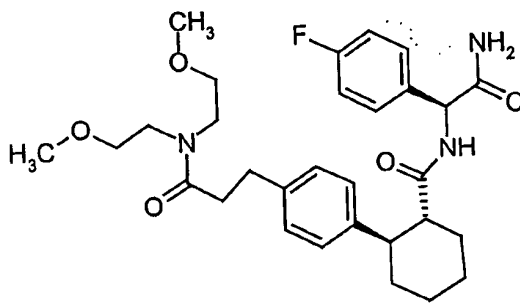
Eluent: Acetonitril/Wasser; Fluß: 10 ml/min; UV-Detektion bei 254 nm) in die reinen Epimeren [(*R,R,S*)- und (*R,R,R*)-Diastereomere] aufgetrennt wird.

### Beispiel 6-2

5

(1*R*,2*R*)-N-[2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-oxoethyl]-2-(4-{3-[bis(2-methoxyethyl)-amino]-3-oxopropyl}phenyl)cyclohexancarbonsäureamid

Chiral



10

(1*R*,2*R*)-N-[2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-oxoethyl]-2-(4-{3-[bis(2-methoxyethyl)-amino]-3-oxopropyl}phenyl)cyclohexancarbonsäureamid wird analog der unter Beispiel 6-1 beschriebenen Reaktionsfolge hergestellt.  
Rt-Zeit (Methode C) = 3,57

15

Die in den vorstehenden Beispielen und Tabellen aufgeführten HPLC-Retentionszeiten beziehen sich auf die folgenden HPLC-Methoden

20 A: Eluent A: = 1 % HClO<sub>4</sub> in Wasser, B = Acetonitril, Gradient: 0,5 min 98 % A, 4,5 min 10 % A, 6,5 min 10 % A, 6,7 min 98 % A, 7,5 min 98 % A, Kromasil 100 C18, 60x2 mm, 0,75 ml/min, 210 nm, 30°C

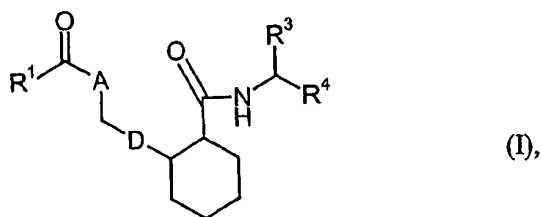
25 B: Eluent A: = 1 % HClO<sub>4</sub> in Wasser, B = Acetonitril, Gradient: 0,5 min 98 % A, 4,5 min 10 % A, 9,0 min 10 % A, 9,2 min 98 % A, 10,0 min 98 % A, Kromasil 100 C18, 60x2 mm, 0,75 ml/min, 210 nm, 30°C

- 5 C: Eluent A: = 0,1 % Ameisensäure in Wasser, B = 0,1 % Ameisensäure in Acetonitril, Gradient: 0 min 90 % A, 4 min 10 % A, 6,1 min 90 % A, Symmetry C18, 50x2,1 mm, 0,5 ml/min, 210 nm, 30°C
- D: Eluent A: = 0,01 M Phosphorsäure in Wasser, B = Acetonitril, Gradient: 1 min 90 % A, 9 min 10 % A, 13 min 10 % A, 13.5 min 90 % A, 15 min, 90 % A, Kromasil 100 C18, 125x2 mm, 210 nm, 30°C
- 10 E: Eluent A: = 0,5 % HClO<sub>4</sub> in Wasser, B = Acetonitril, Gradient: 0,5 min 98 % A, 4,5 min 10 % A, 6,5 min 10 % A, 6,7 min 98 % A, 7,5 min 98 % A, Kromasil 100 C18, 60x2 mm, 0,75 ml/min, 210 nm, 30°C



Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel (I)

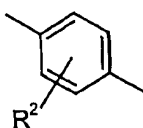


5

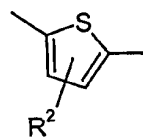
worin

D

einen Rest



oder



bedeutet,

10

worin

$R^2$  Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Carboxyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy oder  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy-carbonyl bedeutet,

15

A ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $N-R^5$  oder  $CH-R^6$  bedeutet,

worin

20

$R^5$  Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl, wobei Alkyl und Cycloalkyl ihrerseits bis zu dreifach unabhängig voneinander durch Hydroxy oder Mono- oder Di- $(C_1-C_6)$ -alkylamino substituiert sein können,  $(C_6-C_{10})$ -Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O

25

5 und/oder S oder 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, wobei Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl ihrerseits bis zu dreifach unabhängig voneinander durch Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino substituiert sein können,

10 R<sup>6</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl oder Carboxyl bedeutet,

15 R<sup>1</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert sein kann, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, worin Aryl und Heteroaryl ihrerseits unabhängig voneinander durch Halogen substituiert sein können, oder einen Rest der Formel -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> oder -OR<sup>9</sup> bedeutet,

worin

20 R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, Adamantyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, dessen Kette durch ein oder zwei Sauerstoffatome unterbrochen sein kann und das bis zu dreifach unabhängig voneinander durch Hydroxy, Phenyl, Trifluormethyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder durch 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, das bis zu dreifach unabhängig voneinander durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy oder Oxo substituiert sein kann, oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl

25

30

mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, wobei N durch Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert ist, bedeuten,

5

oder

10

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und gegebenenfalls substituiert ist durch Hydroxy, Oxo oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, welches seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann,

15

und

20

R<sup>9</sup> (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, Adamantyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, dessen Kette durch ein oder zwei Sauerstoffatome unterbrochen sein kann und das bis zu dreifach unabhängig voneinander durch Hydroxy, Phenyl, Trifluormethyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder durch 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, das bis zu dreifach unabhängig voneinander durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy oder Oxo substituiert sein kann, oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, wobei N durch Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert ist, bedeuten,

25

30

5  $R^3$  (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, dessen Kette durch ein Schwefel- oder Sauerstoffatom oder eine S(O)- oder SO<sub>2</sub>-Gruppe unterbrochen sein kann, Phenyl, Benzyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, worin Phenyl, Benzyl und Heteroaryl bis zu dreifach unabhängig voneinander durch Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy substituiert sein können,

und

10

$R^4$  einen Rest der Formel -C(O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> bedeutet,

worin

15

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten,

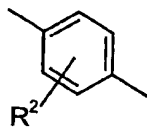
und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

20

2. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

D einen Rest



bedeutet,

25

worin

$R^2$  Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Carboxyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl bedeutet,

A ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $N-R^5$  oder  $CH-R^6$  bedeutet,

5

worin

10

$R^5$  Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl, wobei Alkyl und Cycloalkyl ihrerseits bis zu dreifach unabhängig voneinander durch Hydroxy oder Mono- oder Di- $(C_1-C_6)$ -alkylamino substituiert sein können,  $(C_6-C_{10})$ -Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, wobei Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl ihrerseits bis zu dreifach unabhängig voneinander durch Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di- $(C_1-C_6)$ -alkylamino substituiert sein können,

15

20

$R^6$  Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxycarbonyl oder Carboxyl bedeutet,

25

$R^1$  Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, das seinerseits durch Hydroxy oder  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy substituiert sein kann,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl,  $(C_6-C_{10})$ -Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, worin Aryl und Heteroaryl ihrerseits unabhängig voneinander durch Halogen substituiert sein können, oder einen Rest der Formel  $-NR^7R^8$  oder  $-OR^9$  bedeutet,

worin

30

5             $R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_6-C_{10})$ -Aryl, Adamantyl,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, dessen Kette durch ein oder zwei Sauerstoffatome unterbrochen sein kann und das bis zu dreifach unabhängig voneinander durch Hydroxy, Phenyl, Trifluormethyl,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy, Mono- oder Di- $(C_1-C_6)$ -alkylamino, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder durch 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, das bis zu dreifach unabhängig voneinander durch  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, Hydroxy oder Oxo substituiert sein kann, oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, wobei N durch Wasserstoff oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist, bedeuten,

oder

20             $R^7$  und  $R^8$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und gegebenenfalls substituiert ist durch Hydroxy, Oxo oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, welches seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann,

und

30             $R^9$   $(C_6-C_{10})$ -Aryl, Adamantyl,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, dessen Kette durch ein oder zwei Sauerstoffatome unterbrochen sein kann und das bis zu dreifach unabhängig voneinander durch Hydroxy, Phenyl, Trifluormethyl,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy,

5 Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder durch 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, das bis zu dreifach unabhängig voneinander durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy oder Oxo substituiert sein kann, oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, wobei N durch Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert ist, bedeuten,

10

15 R<sup>3</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, dessen Kette durch ein Schwefelatom oder eine S(O)- oder SO<sub>2</sub>-Gruppe unterbrochen sein kann, Phenyl, Benzyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, worin Phenyl, Benzyl und Heteroaryl bis zu dreifach unabhängig voneinander durch Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy substituiert sein können,

20 und

R<sup>4</sup> einen Rest der Formel -C(O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> bedeutet,

worin

25

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

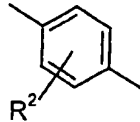
30

3. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

D

einen Rest



bedeutet,

5

worin

$R^2$  Wasserstoff, Chlor oder Fluor bedeutet,

A

ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $N-R^5$  bedeutet,

10

worin

$R^5$  Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, das seinerseits bis zu zweifach durch Hydroxy substituiert sein kann,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, wobei Phenyl und Heteroaryl ihrerseits bis zu zweifach unabhängig voneinander durch Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy oder Di- $(C_1-C_4)$ -alkylamino substituiert sein können,

15

20

$R^1$

Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, das seinerseits durch Hydroxy oder  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy substituiert sein kann,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, worin Phenyl und Heteroaryl ihrerseits unabhängig voneinander durch Halogen substituiert sein können, oder einen Rest der Formel  $-NR^7R^8$  oder  $-OR^9$  bedeutet,

25

worin



$R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Phenyl, Adamantyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, dessen Kette durch ein oder zwei Sauerstoffatome unterbrochen sein kann und das bis zu zweifach unabhängig voneinander durch Hydroxy, Phenyl, Trifluormethyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N und/oder O oder durch 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, das bis zu zweifach durch Hydroxy substituiert sein kann, oder 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, wobei N durch Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert ist, bedeuten,

oder

$R^7$  und  $R^8$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und gegebenenfalls substituiert ist durch Hydroxy, Oxo oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, welches seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann,

und

$R^9$  Phenyl, Adamantyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, dessen Kette durch ein oder zwei Sauerstoffatome unterbrochen sein kann und das bis zu zweifach unabhängig voneinander durch Hydroxy, Phenyl, Trifluormethyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl

5 mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N und/oder O oder durch 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, das bis zu zweifach durch Hydroxy substituiert sein kann, oder 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, wobei N durch Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert ist, bedeuten,

10 R<sup>3</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, dessen Kette durch ein Schwefelatom oder eine S(O)- oder SO<sub>2</sub>-Gruppe unterbrochen sein kann, Phenyl, Benzyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, worin Phenyl, Benzyl und Heteroaryl bis zu zweifach unabhängig voneinander durch Halogen, Trifluormethyl, 15 Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy oder Hydroxy substituiert sein können,

und

20 R<sup>4</sup> einen Rest der Formel -C(O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> bedeutet,

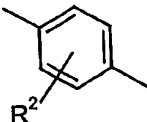
worin

25 R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

30 4. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

D einen Rest  bedeutet,

worin

5  $R^2$  Wasserstoff bedeutet,

A ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $N-R^5$  bedeutet,

worin

10

$R^5$  Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, das seinerseits bis zu zweifach durch Hydroxy substituiert sein kann,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl, Phenyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, wobei Phenyl und Heteroaryl ihrerseits bis zu zweifach unabhängig voneinander durch Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,  $(C_1-C_3)$ -Alkyl,  $(C_1-C_3)$ -Alkoxy oder Di- $(C_1-C_3)$ -alkylamino substituiert sein können,

15

20  $R^1$   $(C_1-C_4)$ -Alkyl oder einen Rest der Formel  $-NR^7R^8$  bedeutet,

worin

25

$R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Phenyl, Adamantyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, dessen Kette durch ein oder zwei Sauerstoffatome unterbrochen sein kann und das bis zu zweifach unabhängig voneinander durch Hydroxy, Phenyl, Trifluormethyl,  $(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl,  $(C_1-C_3)$ -Alkoxy, Mono- oder Di- $(C_1-C_3)$ -alkylamino, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu

zwei Heteroatomen aus der Reihe N und/oder O oder durch 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, das bis zu zweifach durch Hydroxy substituiert sein kann, oder 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, wobei N durch Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert ist, bedeuten,

oder

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und gegebenenfalls substituiert ist durch Hydroxy, Oxo oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, welches seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann,

R<sup>3</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, dessen Kette durch ein Schwefelatom oder eine S(O)- oder SO<sub>2</sub>-Gruppe unterbrochen sein kann, Phenyl, Benzyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, worin Phenyl, Benzyl und Heteroaryl bis zu zweifach unabhängig voneinander durch Halogen, Trifluormethyl, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy oder Hydroxy substituiert sein können,

und

R<sup>4</sup> einen Rest der Formel -C(O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> bedeutet,

worin

$R^{10}$  und  $R^{11}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

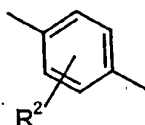
5

5. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

D

einen Rest



bedeutet,

10

worin

$R^2$  Wasserstoff bedeutet,

15

A ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $N-R^5$  bedeutet,

worin

$R^5$   $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl, Phenyl, das seinerseits durch Fluor substituiert sein kann, oder Pyridyl bedeutet,

20

$R^1$  Methyl oder einen Rest der Formel  $-NR^7R^8$  bedeutet,

worin

25

$R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, das ein- oder zweifach durch Hydroxy substituiert sein kann, bedeuten,

oder

5  $R^7$  und  $R^8$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom O oder N enthalten kann, wobei N durch Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann, substituiert ist,

10  $R^3$  Phenyl, das gegebenenfalls in para-Position durch Fluor substituiert sein kann, oder Pyridyl bedeutet,

und

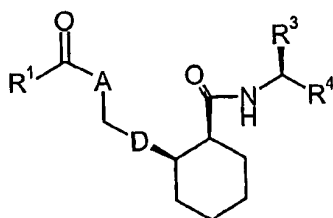
15  $R^4$  einen Rest der Formel  $-C(O)-NR^{10}R^{11}$  bedeutet,

worin

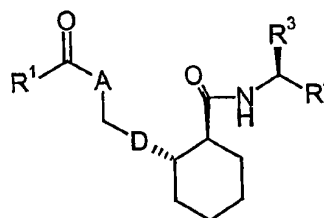
$R^{10}$  und  $R^{11}$  Wasserstoff bedeuten,

20 und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

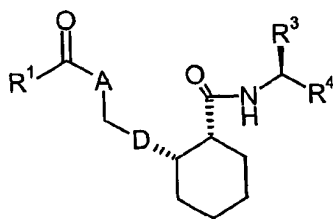
6. Verbindungen nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine der folgenden stereochemischen Konfigurationen gemäß Formeln (Ia) bis (Id):



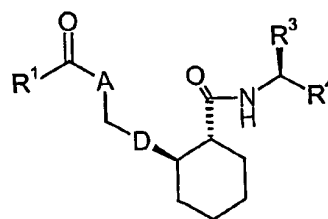
(Ia)



(Ib)



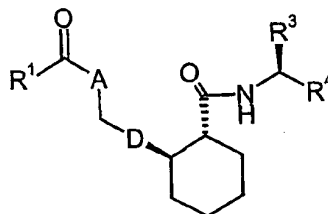
(Ic)



(Id)

5

7. Verbindungen nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die folgende stereochemische Konfiguration gemäß Formel (Id):

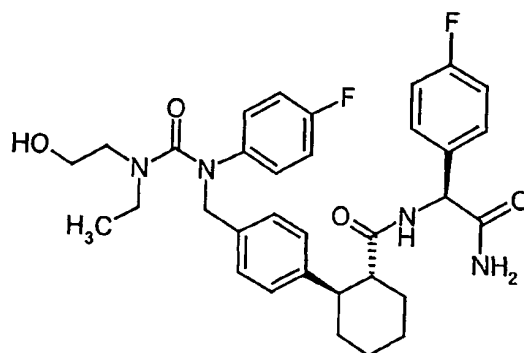


(Id)

10

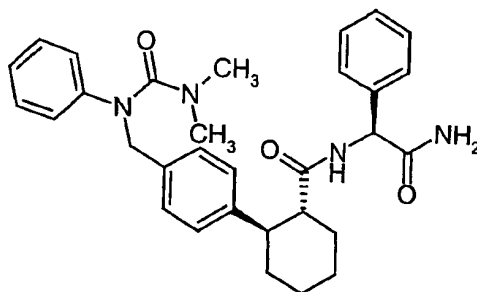
8. Verbindungen nach Anspruch 1 mit den folgenden Strukturen:

(1*R*,2*R*)-*N*-[(1*S*)-2-Amino-1-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-2-(4-[[[ethyl(2-hydroxyethyl)amino]carbonyl](4-fluorophenyl)amino]methyl]phenyl)cyclohexancarbonsäureamid



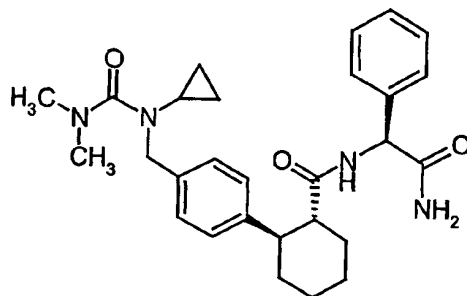
5

(1*R*,2*R*)-*N*-[(1*S*)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]-2-(4-[[[(dimethylamino)carbonyl](phenyl)amino]methyl]phenyl)cyclohexancarbonsäureamid



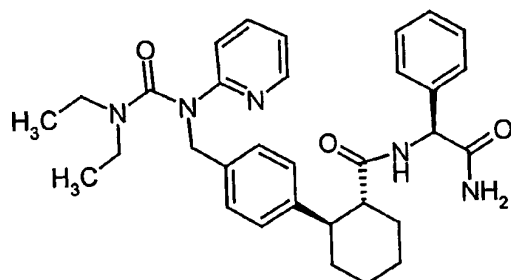
10

(1*R*,2*R*)-*N*-[(1*S*)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]-2-[4-(cyclopropyl[(dimethylamino)carbonyl]amino)methyl]phenyl)cyclohexancarbonsäureamid

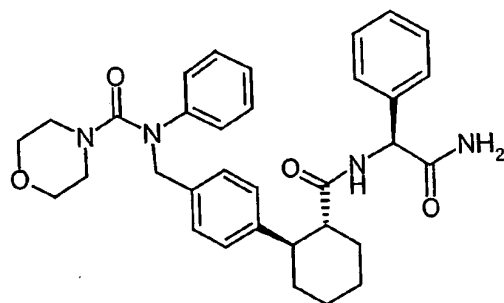


(1*R*,2*R*)-*N*-[(1*S*)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]-2-(4-[[[(diethylamino)carbonyl](2-pyridinyl)amino]methyl]phenyl)cyclohexancarbonsäureamid



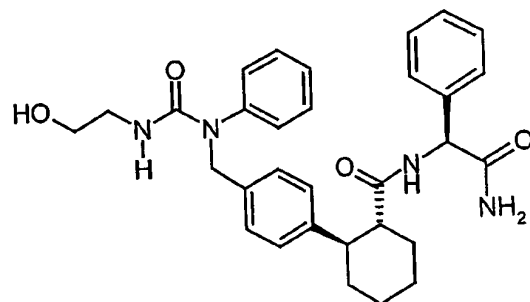


*N*-{4-[(1*R*,2*R*)-2-({[(1*S*)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]amino} carbonyl)-cyclohexyl]benzyl}-*N*-phenyl-4-morpholincarbonsäureamid



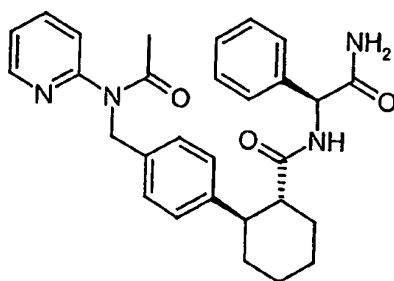
5

(*S*)-*N*-{{(1*R*,2*R*)-2-(4-{{[2-Hydroxyethylamino]carbonyl}(phenyl)amino]-methyl}phenyl)cyclohex-1-yl}carbonyl}-phenylglycinamid

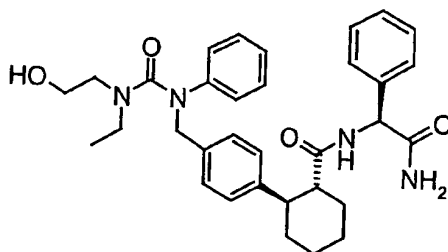


10

(1*R*,2*R*)-2-(4-{{[Acetyl(2-pyridinyl)amino]methyl}phenyl)-*N*-[(1*S*)-2-amino-2-oxo-1-phenylethyl]cyclohexancarboxamid

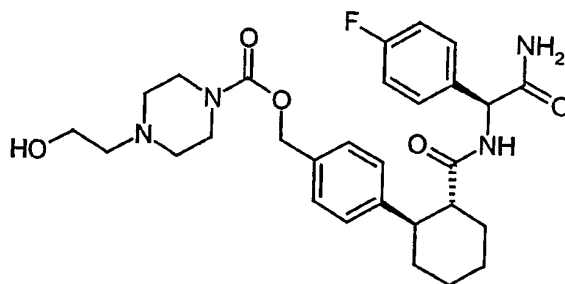


(1*R*,2*R*)-*N*-[(1*S*)-2-Amino-1-phenyl-2-oxoethyl]-2-(4-{{[ethyl(2-hydroxyethyl)amino]carbonyl}(phenyl)amino}methyl}phenyl)cyclohexanecarboxamide



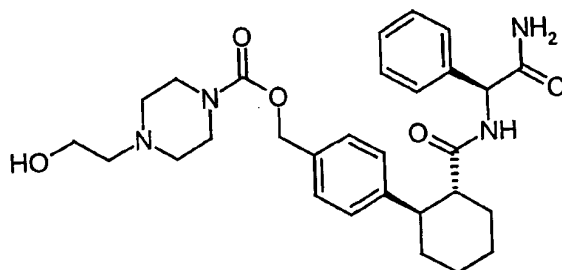
5

4-[(1*R*,2*R*)-2-({[(1*S*)-2-Amino-1-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]benzyl 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinecarbamate



10

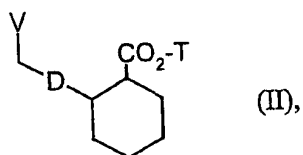
4-[(1*R*,2*R*)-2-({[(1*S*)-2-Amino-1-phenyl-2-oxoethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]benzyl 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinecarbamate



und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

- 5      9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man

[A] Verbindungen der Formel (II)



10

in welcher

D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

15

T für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,

und

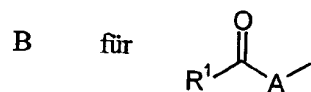
V für eine geeignete Abgangsgruppe steht,

20

zunächst durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel (III)

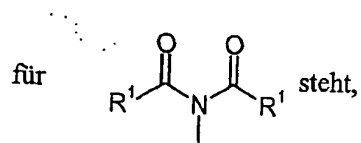
B-H (III),

in welcher



5 oder

gegebenenfalls für den Fall, dass R<sup>1</sup> für OR<sup>9</sup> steht,

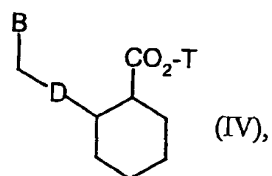


10

und

R<sup>1</sup> und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

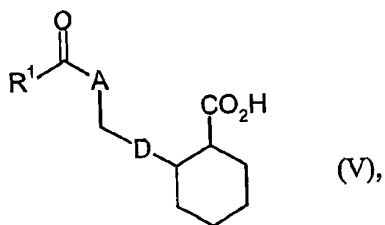
15 in die Verbindungen der Formel (IV)



20 in welcher B und T die oben angegebene und D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

überführt,

in einem nächsten Schritt mit Säuren oder Basen in die entsprechenden Carbonsäuren der Formel (V)



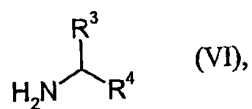
5 in welcher

$R^1$ , A und D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

überführt,

10

und abschließend nach bekannten Methoden mit Verbindungen der Formel (VI) oder deren Salzen



15 in welcher

$R^3$  und  $R^4$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

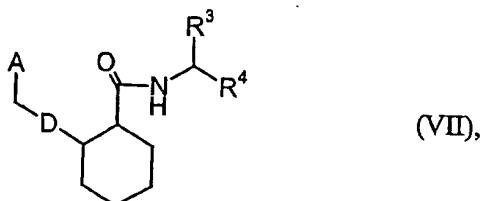
in inerten Lösemitteln umgesetzt

20

oder

[B] für den Fall, dass A ein Sauerstoffatom oder  $\text{NR}^5$  bedeutet,

Verbindungen der Formel (VII)



5

in welcher

D,  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

10

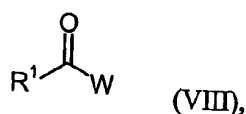
und

A ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $\text{N-R}^5$  bedeutet,

wobei  $\text{R}^5$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

15

entweder mit Verbindungen der Formel (VIII)



in welcher

20

$\text{R}^1$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und W für eine geeignete Abgangsgruppe steht

oder

25

mit einem Phosgenäquivalent und anschliessend mit Verbindungen der Formel (IX)



in welcher

$R^7$  und  $R^8$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

5

oder

mit einem Isocyanat der Formel (X)

10



in welcher

$R^7$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat,

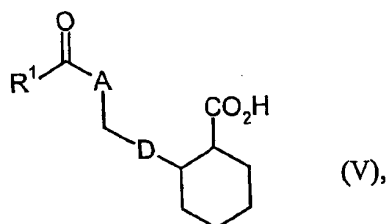
15

umsetzt.

10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man

20

[A] Verbindungen der Formel (V)

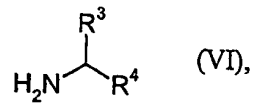


in welcher

25

$R^1$ , A und D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

nach bekannten Methoden mit Verbindungen der Formel (VI) oder deren Salzen



in welcher

5  $R^3$  und  $R^4$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

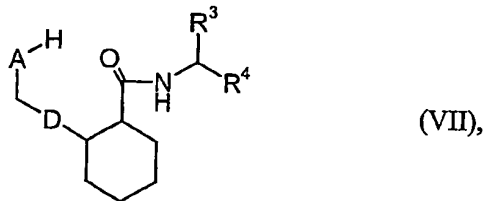
in inerten Lösemitteln umgesetzt

oder

10

[B] für den Fall, dass A ein Sauerstoffatom oder  $NR^5$  bedeutet,

Verbindungen der Formel (VII)



15

in welcher

$D$ ,  $R^3$  und  $R^4$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

20

und

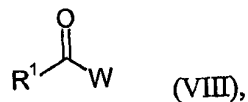
A ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $N-R^5$  bedeutet,

wobei  $R^5$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

25

entweder mit Verbindungen der Formel (VIII)





in welcher

5  $\text{R}^1$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und W für eine geeignete Abgangsgruppe steht

oder

10 mit einem Phosgenäquivalent und anschliessend mit Verbindungen der Formel (IX)



in welcher

15  $\text{R}^7$  und  $\text{R}^8$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

oder

mit einem Isocyanat der Formel (X)

20



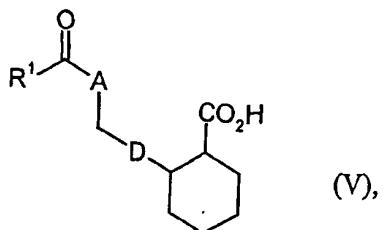
in welcher

$\text{R}^7$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat,

25

umsetzt.

## 11. Verbindungen der Formel (V)



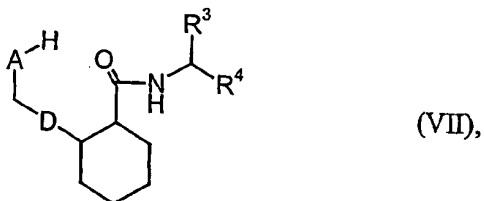
5 in welcher

 $R^1$ , A und D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

10

## 12. Verbindungen der Formel (VII)



15 in welcher

 $R^3$ ,  $R^4$ , A und D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

20

## 13. Verbindungen, wie in einem der vorhergehenden Ansprüche definiert, zur Bekämpfung von Erkrankungen.

14. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der vorhergehenden Ansprüche definiert, und mindestens einen weiteren Wirkstoff.
- 5 15. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der vorhergehenden Ansprüche definiert, und mindestens einen weiteren Hilfsstoff.
- 10 16. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in einem der vorhergehenden Ansprüche definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prävention und/oder Behandlung von ischämiebedingten peripheren und kardiovaskulären Erkrankungen.
- 15 17. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in einem der vorhergehenden Ansprüche definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur akuten und chronischen Behandlung von ischämischen Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, wie z.B. der koronaren Herzkrankheit, der stabilen und instabilen Angina pectoris, von peripheren und arteriellen Verschlusskrankheiten, von thrombotischen Gefäßverschlüssen, des Myocardinfarkts  
20 und von Reperfusionsschäden

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 01/09938

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C275/42 C07C275/26 C07C271/24 C07C233/63 C07C235/12  
C07D295/205 C07D295/215 C07D213/75 C07D211/48 A61K31/17  
A61K31/44 A61K31/495 A61K31/5375 A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07C C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)  
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 582 164 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB) 9 February 1994 (1994-02-09) claims; examples	1,11-17
A	EP 0 611 767 A (BAYER) 24 August 1994 (1994-08-24) claims; examples	1,11-17

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 January 2002

Date of mailing of the international search report

16/01/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zervas, B

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/09938

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 582164	A	09-02-1994	AT 174913 T	15-01-1999
			AU 4423293 A	03-02-1994
			CA 2101311 A1	01-02-1994
			CN 1085216 A	13-04-1994
			DE 69322707 D1	04-02-1999
			DE 69322707 T2	19-08-1999
			DK 582164 T3	23-08-1999
			EP 0582164 A1	09-02-1994
			ES 2125285 T3	01-03-1999
			FI 933398 A	01-02-1994
			GR 3029778 T3	30-06-1999
			HK 1014714 A1	21-07-2000
			HU 67460 A2	28-04-1995
			JP 6157472 A	03-06-1994
			MX 9304547 A1	28-02-1994
			NO 932694 A	01-02-1994
			PL 299888 A1	18-04-1994
			US 5382584 A	17-01-1995
			ZA 9305153 A	01-02-1994
EP 611767	A	24-08-1994	DE 4304455 A1	18-08-1994
			AT 196141 T	15-09-2000
			AU 672262 B2	26-09-1996
			AU 5480794 A	18-08-1994
			CA 2115536 A1	16-08-1994
			CN 1108257 A ,B	13-09-1995
			CZ 9400329 A3	17-08-1994
			DE 59409509 D1	12-10-2000
			DK 611767 T3	02-01-2001
			EP 0611767 A1	24-08-1994
			ES 2151908 T3	16-01-2001
			FI 940659 A	16-08-1994
			IL 108625 A	30-09-1997
			JP 6293741 A	21-10-1994
			NO 940506 A	16-08-1994
			NZ 250864 A	28-03-1995
			PH 30172 A	21-01-1997
			PL 302213 A1	22-08-1994
			PT 611767 T	28-02-2001
			RU 2119480 C1	27-09-1998
			SK 15294 A3	07-12-1994
			US 5395840 A	07-03-1995
			ZA 9400984 A	24-08-1994

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/09938

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C275/42 C07C275/26 C07C271/24 C07C233/63 C07C235/12  
C07D295/205 C07D295/215 C07D213/75 C07D211/48 A61K31/17  
A61K31/44 A61K31/495 A61K31/5375 A61P9/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 582 164 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB) 9. Februar 1994 (1994-02-09) Ansprüche; Beispiele	1,11-17
A	EP 0 611 767 A (BAYER) 24. August 1994 (1994-08-24) Ansprüche; Beispiele	1,11-17

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

8. Januar 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

16/01/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Zervas, B

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung

die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/09938

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 582164 A	09-02-1994	AT 174913 T	15-01-1999
		AU 4423293 A	03-02-1994
		CA 2101311 A1	01-02-1994
		CN 1085216 A	13-04-1994
		DE 69322707 D1	04-02-1999
		DE 69322707 T2	19-08-1999
		DK 582164 T3	23-08-1999
		EP 0582164 A1	09-02-1994
		ES 2125285 T3	01-03-1999
		FI 933398 A	01-02-1994
		GR 3029778 T3	30-06-1999
		HK 1014714 A1	21-07-2000
		HU 67460 A2	28-04-1995
		JP 6157472 A	03-06-1994
		MX 9304547 A1	28-02-1994
		NO 932694 A	01-02-1994
		PL 299888 A1	18-04-1994
		US 5382584 A	17-01-1995
		ZA 9305153 A	01-02-1994
EP 611767 A	24-08-1994	DE 4304455 A1	18-08-1994
		AT 196141 T	15-09-2000
		AU 672262 B2	26-09-1996
		AU 5480794 A	18-08-1994
		CA 2115536 A1	16-08-1994
		CN 1108257 A ,B	13-09-1995
		CZ 9400329 A3	17-08-1994
		DE 59409509 D1	12-10-2000
		DK 611767 T3	02-01-2001
		EP 0611767 A1	24-08-1994
		ES 2151908 T3	16-01-2001
		FI 940659 A	16-08-1994
		IL 108625 A	30-09-1997
		JP 6293741 A	21-10-1994
		NO 940506 A	16-08-1994
		NZ 250864 A	28-03-1995
		PH 30172 A	21-01-1997
		PL 302213 A1	22-08-1994
		PT 611767 T	28-02-2001
		RU 2119480 C1	27-09-1998
		SK 15294 A3	07-12-1994
		US 5395840 A	07-03-1995
		ZA 9400984 A	24-08-1994

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**